

肝臓機能と負荷 Glucuron 酸の消長に関する研究

(Fishman 法の一変法と一肝臓機能検査法の提唱)

横江 祐右衛門

札幌医科大学内科学教室 (指導 瀧本教授・和田教授)

On Liver Function and Features of Glucuronic Acid Administered as a Load

By

YÜEMON YOKOE

Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College

(Directed by Prof. S. TAKIMOTO & T. WADA)

An improved method for the colorimetric determination of glucuronic acid, using barium naphthoresorcinol-monocarbonate for naphthoresorcinol (Fishman's method) is presented.

This method may have a wide applicability for clinical experiments, since it permits an accurate determination range from 20 γ /dl to 115 mg/dl in glucuronic acid, both in blood and urine specimens.

Using the above technique, determination of blood and urinary levels of free and conjugated form of glucuronic acid were performed on the patients with several kinds of liver diseases and on normal persons following oral administration of glucuronic acid.

The following results were obtained:

1) As compared to normal subjects, there was a consistent rise in the blood, of free glucuronic acid level, a drop in the contents of conjugated form, and a increased urinary output following the administration of the said substance.

2) From the above results, it was possible to estimate the degree of the liver damage by comparing the free glucuronic acid level in blood before and six hours after administration of 5 gm of glucuronic acid.

The above is expressed as follows, in liver damage.

$$(\text{The ratio}) = \left(\frac{\text{G.a. level in blood 6 hrs after admin.}}{\text{G.a. level in blood before admin.}} \right) \rightarrow \left(\begin{array}{l} \text{is higher than} \\ \text{that of the control} \end{array} \right)$$

3) It was ascertained that this test, both in clinical and animal experiments, allowed a rather more correct evaluation of liver function than simultaneously performed BSP-test and serum cobalt reaction.

生体内 Glucuron 酸 (以下 G) の意義については、肝臓機能、糖蛋白代謝に関する知見の進歩とともに最近特に注目を浴びている。従来肝臓疾患と G の意義に関する研究の多くはその治療効果についてが主であり、また G 投与による諸代謝への影響についての報告は比較的多いが、その生機的意義を評価する上に必要な G そのものの体内消長を究明したものは割合少ない。これは従来臨床応用の容易な血液或いは尿中 G 測定法に適当なものがなかつたことも一つの原因と考えられる。これまでに報告された G 測定法としては、Furfural^{1)~3)} 蒸溜法、炭酸ガス分離法^{4)~6)}、銅還元法^{7)~9)}、旋光法¹⁰⁾、アルカリ滴定法^{11)~13)} 等があるが、何れも一長一短があり、未だ十分な方法とはいえない。この点 Naphthoresorcinol^{13)~18)} (以下 NR)

及び Carbazole 反応^{20)~24)} による比色法は比較的信頼度が高く、最近 Fishman の成績発表以来、さらに本邦でも朝比奈^{25)~28)} 以下多くの Naphthoresorcin carbonic acid (以下 NRC) 使用による改良法が報告された。

私はこれを臨床応用上の簡易化と正確性を期して Naphthoresorcin carbon 酸 Barium 塩 (NRCB) 使用による方法、その遊離並びに抱合 G 別分割測定法を考案し、ついで肝機能と G 代謝の関係を追求する目的に本法を応用し、動物並びに臨床実験上 2, 3 の知見を得ることが出来た。

実験方法

A. 測定法の検討

Fishman に従い NR の代りに NRCB 浮游液を用いて呈

色せしめ、光電比色法によつて測定するに、既知濃度の G 液についての吸光曲線、NRC との比較、諸試薬濃度、反応時間及び温度等に亘る諸至適条件の発見を試み、まずこれらを一定にした。ついで抱合 G 測定法には能勢²³⁾の発表を追試応用したので、アルカリ処理の反応態度に及ぼす影響をみた。

B. 動物実験

豆腐かす、糠で飼育した体重 2 kg 前後の成熟家兎を使用し、Chloroform 体重当り kg 0.3 cc を Olive 油にとかして経口投与し、BSP により肝障害度をみて、大体 24~48 時間目に実験に供した。

なお成績の一定を図るために実験前日及び試薬類投与後 6 時間までは絶食にした。その後は平常の食事を定時に与えた。

血中 G は負荷し 1, 2 及び 6 時間後に、尿中 G は 6 時間目までと、それ以後 24 時間までとに分けて観察した。

C. 臨床実験

肝障害例としては当教室入院中の急性並びに慢性肝炎、肝硬変症、原発性肝臓癌及び肝色虫症を撰び、対照として健康者 10 例のほか胆道疾患、胃腸疾患及び腎疾患の例を使用した。肝機能は BSP その他の肝機能検査法により、その障害程度を重症並びに軽症の 2 群に分けて観察した。

G 投与は早朝空腹時に一定し、血中濃度は投与後 1, 2, 3, 4 及び 6 時間目、尿中排泄量は投与後 6 時間までの毎 1 時間、及び 8 並びに 24 時間までの総量について観察した。

実施に際して G の投与前並びに投与後 4 時間までは絶食させ、以後の食事はその内容及び時間を一定にする留意をした。

実験成績

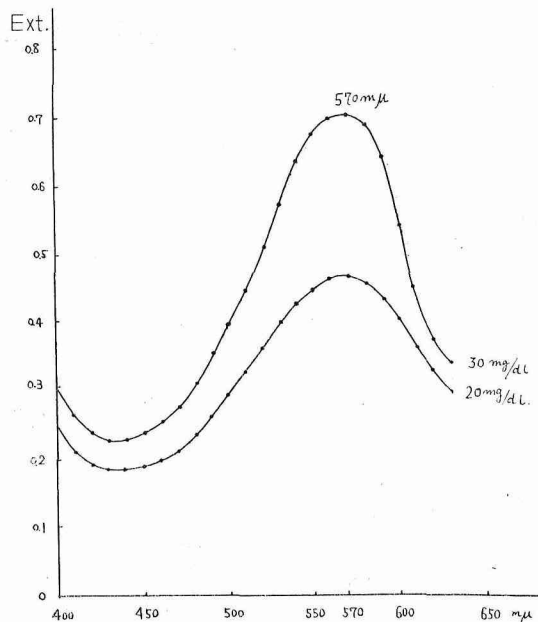
A. G 測定法の検討

1) G-NRCB 呈色反応の吸光曲線: Fishman 法を踏襲するに NR 溶液を NRCB 浮游液に代えたため、吸光曲線の各種濃度に対する検討では第 1 図の如く、570 m μ に最大の吸収帯を認めた。

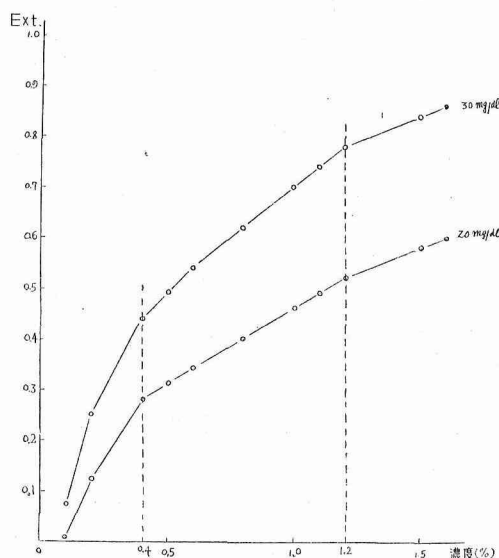
2) NRCB 試薬の検討:

a) NRCB 濃度と終末呈色吸光度との関係

つぎに、NRCB の至適濃度をきめるために 20 及び 30 mg/dl の G 水溶液と、濃度それぞれ 0.2, 0.4, 0.5, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.5 及び 1.6% の NRCB 浮游液を用いて終末呈色度を検討したところ、第 2 図の如く、NRCB 0.4~1.2% では同一被検溶液について濃度と呈色度がほぼ平行関係を示し、NRCB 1% は Fishman 法の 0.2% NR 溶液の吸光度と一致する。



第 1 図 NRCB 呈色反応の吸光曲線



第 2 図 NRCB 濃度と吸光度との関係

b) NRC による吸光度との比較

この方法による呈色を従来の NRC による方法と比較した。10, 20 及び 30 mg/dl G 水溶液について、1% NRCB 液浮游液を用いた呈色度と、0.5% NRC-Alcohol 溶液によるそれを比較すると、第 1 表の如く、両者には殆ど差異を認めない。

第1表 NRCB 及び NRC 吸光度の比較

G 量 (mg/dL)	試 薬	
	1% NRCB	0.5% NRC
10	0.21	0.23
20	0.46	0.45
30	0.71	0.69

c) 添加塩酸量について

添加塩酸量を加減し、終末呈色吸光度との関係を見ると、第2表の如く、2 cc 添加によつて最も高い呈色がみられた。

第2表 添加濃塩酸量と呈色度

G 量 (mg/dL)	塩 酸 量 (cc)	
	2 cc	3 cc
10	0.21	0.19
20	0.46	0.43
30	0.71	0.68

d) 煮沸時間と呈色度との関係

煮沸時間を30分より120分間に亘つて呈色度を比較すると、第3表の如く、60分間で最高に達し、90分間まで同程度を持続する。またさらに煮沸時間を延長すれば却つて吸光度が減退することを認めた。

第3表 煮沸時間と呈色度

G 量 (mg/dL)	煮 沸 時 間 (分)				
	30	45	60	90	120
10	0.13	0.19	0.23	0.23	0.20
20	0.23	0.41	0.46	0.46	0.44
30	0.57	0.65	0.70	0.70	0.66

e) 添加 Alcohol 量

煮沸、冷却後添加する95% Alcohol 量について検討した。即ち2~8 cc に亘つて終末呈色を比較すると、第4表の如く、Alcohol 5 cc 添加が最高濃度を示した。

第4表 添加アルコール量と呈色度

G 量 (mg/dL)	ア ル コ ー ル 量 (cc)					
	2	3	4	5	6	8
10	0.12	0.16	0.20	0.22	0.22	0.14
20	0.33	0.37	0.43	0.47	0.45	0.33
30	0.50	0.55	0.63	0.69	0.66	0.60

f) 冷却時間並びに温度の検討

G 30 mg/dL 水溶液について、冷却時間を5~30分間に

亘り、またその温度を0~20°C 間について比較すると、第5表の如くで、成績を一定させるためには5°C 以下且つ20分以上冷却を適当と認めた。

第5表 冷却時間並びに温度と呈色度
(30 mg/dL 溶液について)

湿 度 (°C)	時 間 (分)				
	5	10	15	20	30
0	0.70	0.72	0.72	0.72	0.72
5	0.65	0.70	0.72	0.72	0.72
10	0.63	0.65	0.67	0.70	0.70
15	0.55	0.57	0.60	0.64	0.68
20	0.46	0.50	0.50	0.50	0.50

g) Toluene 抽出後比色までの静置時間

呈色物質の Toluene 抽出直後は濁濁があり、比色値が不正確である。この濁濁を除いて比色を正確にするためには、第6表の如く、30~40分間の静置が必要である。

第6表 トルオール抽出静置時間と呈色度

G 量 (mg/dL)	時 間 (分)							
	直後	10	20	30	45	60	90	120
10	0.44	0.44	0.30	0.21	0.22	0.21	0.21	0.17
20	0.68	0.65	0.54	0.49	0.46	0.47	0.46	0.43
30	0.92	0.87	0.79	0.73	0.73	0.73	0.71	0.66
濁 濁	++	++	+	±	—	—	—	—

以上により体内液内 G 定量法は大体次ぎの条件に一定した。

血液2 cc をとり、ただちに14 cc Aq. dest を加え、よく混和し、溶血させる。ついで0.66 N、硫酸2 cc、10% タングステン酸ソーダ2 cc を加え、充分に混和し、10分間静置後濾過する。

濾液3 cc (尿の場合は上記除蛋白操作を省き、そのまま Aq. dest で50~250倍に稀釈し、その3 cc を使用する) を共栓試験管にとり、1% NRCB 浮游液及び濃塩酸のおの2 cc 宛加え、密栓してよく混和する。

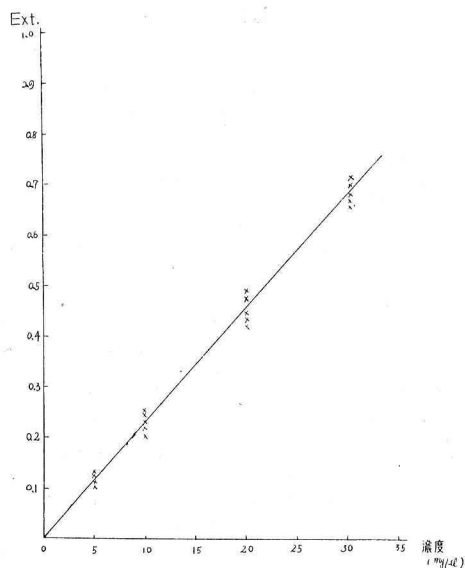
そのまま試験管を煮沸水浴中(80°C)で60分間加熱する。ついで5°C 以下の冷水中に移し、20分間冷却する。

ここで95% Alcohol 5 cc を加えよく振盪し、煮沸により生じた沈澱物が再び溶解するまでよく混和する。

Toluene 8 cc を加えてよく振盪し、着色物を Toluene 層中に抽出する。

45分間静置後 Toluene 部分を比色する。比色には分光光電比色計(570 m μ)を用いる。

3) G 濃度と吸光度に関する検討: 上記の方法により G 量と吸光度との関係を検討したところ, 第 3 図の如き, Lambert-Beer の法則に従う直線を得た。今吸光度を E, G 濃度を C とすれば, $C=KE$, $K=0.38$ となる。



第 3 図 G 濃度と吸光度との関係

同一濃度溶液に対する誤差は $0.56 \pm 0.28\%$ である。本法による測定可能被検液濃度の限界は $115 \text{ mg/dl} \sim 20 \text{ g/dl}$ で

第 7 表 G 量既知濃度に対する測定誤差

血中G量 (mg)	添加G量 (mg)	測定値 (mg)	計算値 (mg)	誤差値 (mg)	誤 差 (%)
8.60	5	13.76	13.60	-0.16	1.16
"	10	18.49	18.60	-0.11	0.51
"	20	28.81	28.60	+0.21	0.73
4.73	5	9.85	9.73	+0.12	1.25
"	10	14.57	14.73	-0.16	1.08
"	20	24.86	24.63	+0.23	0.92
尿中G量 (mg)	添加G量 (mg)	測定値 (mg)	計算値 (mg)	誤差値 (mg)	誤 差 (%)
25.80	5	30.96	30.80	+0.16	0.50
"	10	35.22	35.80	-0.58	1.65
"	20	45.25	45.80	-0.55	1.28
10.75	5	15.91	15.75	+0.16	1.02
"	10	20.64	20.75	-0.52	0.52
"	20	30.53	30.75	-0.22	0.72
平 均					0.92 ± 0.36

ある。

さらに予め G 濃度を測定した血液及び尿に既知量の G を添加し, 回収試験を行なうと, 第 7 表の如く, $0.92 \pm 0.36\%$ の誤差で回収し, 定量法として十分実施可能なことを確認した。

4) 抱合 G の測定法:

a) 既知濃度 G の稀アルカリ処理による分解試験
能勢²²⁾による稀 NaOH 処理法の追試として, 遊離 G の分解程度を調査した。即ち 30, 20 及び 10 mg/dl G 水溶液 5 cc 宛を 50 cc 目盛付試験にとり, 1 n-NaOH 1 cc, Aq. dest 4 cc を加え密栓し, 煮沸水浴中で 5 分間加温, 後直ちに冷却し, 劃線まで Aq. dest を正確に加える。この溶液について上記測定法を行なった結果は, 第 8 表の如く, アルカリ水解法により遊離 G は完全に分解され呈色しない。

第 8 表 NaOH による G の分解試験

G 量 (mg/dl)	総 G	抱 合 G
10	0.20	0
20	0.47	0.01
30	0.71	0.015

b) Menthol G (以下 M-G) の稀アルカリ処理による分解試験

ついで抱合 G について同様の実験を試みた。即ち家庭に Menthol (以下 M) 2 g をオリーブ油 10 cc に溶解しゴム管により経口投与し, その尿を集めて濾過する。

5 倍に稀釈した尿を 2 本の共栓試験管に 5 cc 宛とり, 一方に Aq. dest 5 cc, 他方に 1 n-NaOH 1 cc, Aq. dest 4 cc を加え, 煮沸水浴中で 5 分間加温, 後冷却し, この溶液を 25 倍に稀釈して上記方法によつて測定した。

一方 Quick²⁰⁾ (1927) の Ether 抽出法により抱合 G を抽出した。即ち濾過尿 10 cc に 20%, 硫酸 1 cc を加え, さらに Ether 20 cc を加えて十分に振盪し, M-G を Ether 層に抽出する。ついで Ether を発蒸せしめ, 残液を Aq. dest に溶解して全量を 50 cc とする。これを 2 本の試験管にとり, 一方に Aq. dest 5 cc, 他方に 1 n-NaOH 1 cc 及び Aq. dest 4 cc を加え, 煮沸水浴中で 5 分間加温, 後冷却し, 25 倍に稀釈して上記方法により同様に測定した。

第 9 表 エーテル抽出液に対する NaOH 分解試験

	総 G	抱 合 G
原 尿	0.82	0.81
尿中エーテル抽出液	0.74	0.73

第9表の如く、尿を直接1 n-NaOHで処理した場合と同程度の呈色を示し、M-Gは稀アルカリによつて分解されないことを確認した。

以上により血液及び尿中抱合G測定に至適条件を定めてつぎの如く定量法を一定した。

血液は除蛋白濃液3 ccをとり、3 nNaOH 0.1 ccを加え、煮沸水浴中で5分間加温後冷却し、上記測定法により測定する。

尿は5倍液5 ccをとり、1 n-NaOH 1 cc, Aq. dest 4 ccを加え、煮沸水浴中5分間加温、冷却後5~25倍に稀釈し、その3 ccを使用し、同様NRCB浮游液使用による測定法を実施した。

B. 動物実験

以上NRCB浮游液を用いたFisman法の変法を用いて十分満足すべき測定値が得られたので、本法を応用してChloroform (CL) による肝障害家兎並びに対照例についてG代謝の比較実験を行ない、つぎの知見を得た。

1) CL投与後の血中G濃度及び 24時間尿中G排泄量

成獣家兎5羽にCL体重当kg, 0.3 ccを経口投与し、その後の血中G濃度及び尿中排泄量を測定した。

血中G濃度については、投与後12, 24及び48時間目について測定し、第10表の如く、総Gについては投与前平均 11.69 ± 1.52 mg/dlであるが、12時間目には 15.05 ± 3.07 mg/dlと増加し、24時間目には 10.57 ± 1.78 mg/dlと急激

に減少し、48時間目に至つてまた 10.75 ± 1.35 mg/dlとわずかに増加の傾向をみとめた。

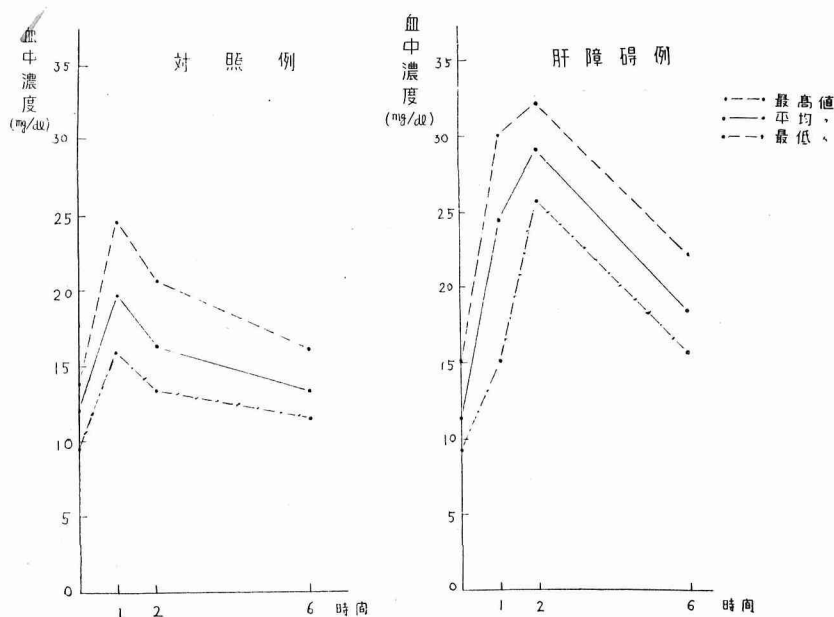
これを遊離G及び抱合Gに分けて観察すると、遊離Gについては、投与前には 4.22 ± 0.75 mg/dlであるが、12時間目には 4.51 ± 1.20 , 24時間目には 4.92 ± 0.79 mg/dlと次第に増加し、48時間目に 4.22 ± 0.82 mg/dlと減少する(推計学的には何れの差も有意でない)。

抱合Gについては、投与前値は 7.47 ± 0.65 mg/dlであるが、12時間目には 10.54 ± 1.38 mg/dlと増加し、24時間目には 5.67 ± 0.89 mg/dlと急激に減少する。また48時間目には 6.53 ± 0.74 mg/dlと再び漸次増加の傾向がみられた(推計学的にも12時間, 24時間及び48時間値何れも前値に比して有意)。

尿中排泄量については、総GとしてはCL投与前値は平均 161.47 ± 15.03 mgであり、投与後24時間までは 161.66 ± 15.71 mg, 24~48時間では 145.59 ± 18.89 mg, 48~72時間には 135.07 ± 19.39 mgと次第に減少する(推計学的には有意差とは認め難い)。

これも遊離並びに抱合Gに分けて観察すると、遊離Gは投与前は平均 29.87 ± 6.22 mgであるが、投与後24時間までは 62.08 ± 16.62 mg, 24~48時間には 70.78 ± 12.82 mgと増加し、48~72時間においては 52.74 ± 13.92 mgと減少する(推計学的には投与前に比して増加率は有意)。

抱合Gとしては逆傾向で、投与前平均 131.60 ± 17.69 mg投与後24時間までは 99.58 ± 18.06 mg, 24~48時間には



第4図 家兎G経口負荷時血中G濃度(総Gについて)

第10表 家兎肝障害実験における血中G濃度並びに尿中排泄量

血 中 濃 度

家 兎 (No.)	遊 離 G (mg/dl)				抱 合 G (mg/dl)				総 G (mg/dl)				B S P (%)		
	投与前	障 碍 後			投与前	障 碍 後			投与前	障 碍 後			12時間	24時間	48時間
		12時間	24時間	48時間		12時間	24時間	48時間		12時間	24時間	48時間			
1	5.61	7.31	5.16	3.44	7.29	9.89	6.45	7.31	12.90	17.20	11.61	10.75	15	25	20
2	3.44	7.77	5.16	3.87	7.31	11.61	4.30	6.02	10.75	19.38	9.46	9.89	25	42	35
3	3.01	1.31	4.30	3.44	9.46	12.01	7.31	7.74	12.47	13.33	11.61	11.18	18	55	48
4	2.15	2.31	3.44	3.44	7.31	9.31	5.16	6.02	9.46	11.61	8.60	9.46	15	60	42
5	6.88	3.87	6.55	6.88	6.02	9.89	5.16	5.59	12.90	13.76	11.61	12.47	7	56	58
平 均	4.22 ±0.76	4.51 ±1.20	4.92 ±0.79	4.22 ±1.32	7.47 ±1.15	10.54 ±1.33	5.67 ±0.89	6.53 ±0.74	11.69 ±2.52	15.05 ±3.07	10.59 ±1.77	10.75 ±1.35			

尿 中 排 泄 量

家 兎 (No.)	遊 離 G (mg)				抱 合 G (mg)				総 G (mg)			
	投 与 前	障 碍 後			投 与 前	障 碍 後			投 与 前	障 碍 後		
		24 時 間	24~48時間	48~72時間		24 時 間	24~48時間	48~72時間		24 時 間	24~48時間	48~72時間
1	23.58	46.66	66.22	20.64	142.97	127.92	113.52	116.96	165.55	174.55	179.74	137.60
2	39.54	51.60	61.92	86.86	122.98	134.16	51.60	92.88	162.50	185.76	113.52	179.74
3	25.80	73.35	50.75	39.06	121.26	70.73	78.25	69.66	147.06	143.08	129.00	108.72
4	45.57	79.57	85.14	47.51	116.00	68.80	64.50	54.18	151.57	143.37	149.64	101.69
5	25.90	60.20	82.87	70.10	154.80	96.32	66.22	77.56	180.70	156.52	156.09	147.60
平 均	29.87 ±6.22	62.08 ±16.62	70.78 ±12.82	52.74 ±13.92	131.60 ±17.69	99.58 ±18.06	74.81 ±20.74	82.23 ±16.12	161.47 ±11.26	161.66 ±15.70	145.59 ±18.89	135.07 ±19.39

第11表 家兎G経口負荷時血中G濃度

対 照 例

家 兎 (No.)	遊 離 G (mg/dl)				抱 合 G (mg/dl)				総 G (mg/dl)				
	投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後			6 間時値
		1 時 間	2 時 間	6 時 間		1 時 間	2 時 間	6 時 間		1 時 間	2 時 間	3 時 間	前 値
1	3.44	7.74	7.30	4.30	7.31	8.17	7.31	7.31	10.75	15.91	14.61	11.61	1.08
2	6.02	16.34	12.47	9.03	7.74	8.17	8.17	6.88	13.76	24.51	20.64	15.91	1.15
3	5.61	13.19	8.60	6.88	7.29	7.31	6.88	7.31	12.90	21.50	15.48	14.19	1.10
4	6.88	11.61	9.03	7.64	6.45	6.02	6.45	6.31	13.33	17.63	15.48	13.95	1.04
5	2.15	12.90	8.60	4.73	7.31	7.31	6.88	6.88	9.46	20.21	15.48	11.61	1.22
平 均	5.02 ±0.86	12.35 ±2.96	9.40 ±1.93	6.51 ±2.03	7.01 ±0.75	7.39 ±0.81	7.13 ±0.75	6.73 ±0.56	12.03 ±0.85	19.74 ±3.73	16.53 ±2.41	13.24 ±1.62	

肝 障 碍 例

家 兎 (No.)	遊 離 G (mg/dl)				抱 合 G (mg/dl)				總 G (mg/dl)				BSP (%)	
	投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後				6 時間値
		1 時 間	2 時 間	6 時 間		1 時 間	2 時 間	3 時 間		1 時 間	2 時 間	6 時 間		前 値
1	2.85	13.76	17.20	7.16	6.45	8.17	8.60	8.60	9.30	21.93	25.80	15.76	1.69	27
2	5.16	22.79	24.08	11.18	7.31	7.74	8.17	7.74	12.47	30.53	32.25	18.92	1.51	33
3	4.73	20.64	23.69	11.15	6.02	6.88	7.74	7.31	10.75	27.52	31.39	18.46	1.72	65
4	7.74	15.91	21.93	12.90	7.31	9.46	9.30	9.30	15.05	25.37	31.23	22.20	1.47	46
5	4.30	10.32	19.78	11.18	5.16	4.73	6.02	6.02	9.46	15.05	25.80	17.20	1.81	58
平 均	4.95 ±1.76	16.70 ±4.23	21.33 ±3.53	10.71 ±2.71	6.45 ±0.92	7.39 ±1.31	7.96 ±1.11	7.79 ±1.46	11.40 ±2.23	24.08 ±5.01	29.29 ±3.76	18.50 ±2.63		

74.81±20.75 mg と漸次減少し、48~72 時間には再び 82.33 ±16.13 mg と増加の傾向を示す (推計学的には投与前値と各時間値の差は有意)。

即ち本実験条件における血中 G 濃度及び尿中排泄量よりみると、投与後 24~48 時間に肝抱合機能は最も障害を示すと考えられる。

2) G 経口負荷実験: 同様の実験家兎に早朝空腹時 G 2g を水溶液として、経口的に投与し、その後同様の消長を観察した。

血中 G 濃度は第 11 表、第 4 図の如く、総 G については対照例では 1 時間目に最高濃度を示し、平均 19.74±3.73 mg/dl、以後時間とともに低下し、6 時間目には 13.24±1.62 mg/dl とほぼ投与前値に復した。肝障害例においては大多数が最高値に達する時間が遅れ、投与後 2 時間目に最高を示し、平均 29.29±3.76 mg/dl であるが、負荷後 6 時間目にも 13.50±2.63 mg/dl を示して前値に比べてかなり高い。対照例と肝障害例の最高濃度値を比較すると後者の方が高く、推計学的にも 2 及び 6 時間値ともその差は有意である。

この血中濃度を投与後 6 時間目と投与前との間に比をとると第 11 表の如く、対照例においては 1.04~1.22 であるが、肝障害例では 1.47~1.81 と明かに両者の間に有意の差がみられる。

つぎにこの血中濃度の差を遊離及び抱合 G 濃度に分けてみると、第 11 表、第 5 図の如く、遊離 G 血中濃度については対照例では総 G 同様 1 時間目に最高を示し、以後時間とともに減少し、6 時間目にはほぼ前値に復した。肝障害例でも総 G 同様の傾向を示し、投与後 2 時間値が最高を

示し、6 時間目にもなおかなりの高値がみられた。両者の 2 時間及び 6 時間値の間にみられる差は推計学的に有意である。また最高濃度をみるに総 G 同様、肝障害例の方が高値を示す。

血中抱合 G 濃度については対照例では 1, 2 及び 6 時間値ともに投与前と大差なく、肝障害例でも各時間値は G 投与により増加を来すが、対照例との間に著差は認められない。

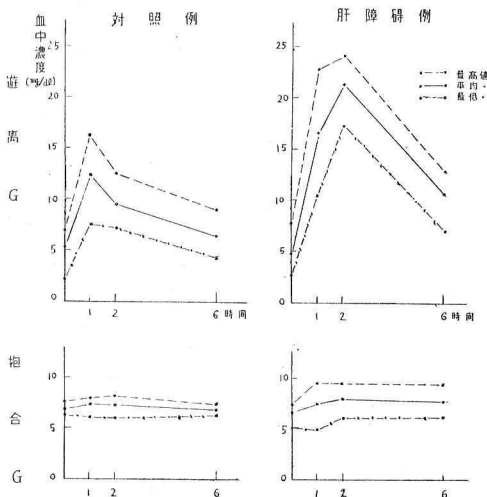
G 負荷後尿中排泄量については、第 12 表の如く、総 G は対照例の 24 時間量の平均は 1,075.15±87.28 mg であり、肝障害例では 1,282.40±91.79 mg で、両者とも投与前より増加するが、肝障害例では対照例に比して一層と著明な増加を示す (その差は推計学的に有意)。

これを遊離及び抱合 G 別にみると、24 時間遊離 G は総 G 同様の傾向で、対照例では平均 879.17±90.83 mg、肝障害例では 1,144.93±93.45 mg と、両者とも負荷前に比して増加するが、肝障害例の排泄量の方が無論多い。

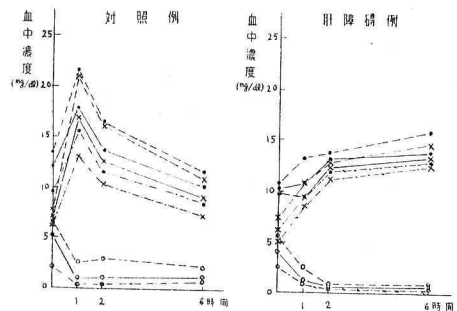
抱合 G については対照例においては投与前平均 130.72±19.93 mg であるが、G 負荷後は平均 177.98±13.69 mg、肝障害例においては投与前平均 96.21±14.35 mg、負荷後は 137.47±31.44 mg と両者ともやや増加しているが、肝障害例の方が少ない (その差は推計学的に有意)。

3) M 経口負荷実験: G 負荷時と同様に肝障害並びに対照家兎各 5 羽に早朝時に M 2g を Olive 油にとかし、経口投与し、血中 G 濃度並びに尿中排泄量を比較調査した。

血中 G 濃度は第 6 図の如く、総 G については、対照例では M 負荷後 1 時間が最高を示し平均 17.86±2.12 mg/dl であり、以後時間とともに減少し、6 時間目には 10.41±1.08 mg/dl とかなり減少する。肝障害例では最高濃度に達する時間が対照よりも遅く、1, 2 及び 6 時間値はそれぞれ 10.75±1.25, 13.06±0.47 及び 13.92±1.13 mg/dl を示し、6 時間目に最高濃度に達する。各時間濃度差を肝障害、対照間に吟味すると 1 時間目及び 6 時間目の差は有意であ



第5図 家兎 G 経口負荷時血中 G 濃度 (遊離並びに抱合 G について)



第6図 家兎 M 負荷時血中 G 濃度

註 ● 総 G ○ 遊離 G × 抱合 G
—— 最高値 ——— 平均値 - - - 最低値

第12表 家兎G経口負荷時尿中G排泄量

対 照 例

家 兎 (No.)	遊 離 G (mg)				抱 合 G (mg)				総 G (mg)			
	投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後		
		6 時 間	6~24時間	24時間 (計)		6 時 間	6~24時間	24時間 (計)		6 時 間	6~24時間	24時間 (計)
1	49.52	482.03	270.95	752.98	122.98	89.87	69.98	159.85	162.50	571.90	340.93	912.83
2	25.80	481.60	344.65	826.25	121.26	75.25	109.65	184.90	147.06	556.85	454.80	1,010.93
3	22.57	653.31	341.48	1,014.70	142.97	40.63	118.25	158.88	165.55	713.95	459.63	1,173.58
4	25.90	691.78	168.80	867.58	154.80	90.82	96.42	188.24	180.70	782.60	265.23	1,057.83
5	39.97	839.57	121.67	961.25	111.60	118.25	82.77	201.02	151.57	957.82	204.45	1,162.27
平 均	32.75 ±8.09	629.66 ±119.65	249.51 ±83.43	879.17 ±90.83	130.72 ±19.93	82.56 ±26.39	95.41 ±17.44	179.98 ±13.69	163.47 ±11.26	712.22 ±133.49	344.92 ±86.49	1,057.15 ±87.28

肝 障 碍 例

家 兎 (No.)	遊 離 G (mg)				抱 合 G (mg)				総 G (mg)			
	投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後		
		6 時 間	6~24時間	24時間 (計)		6 時 間	6~24時間	24時間 (計)		6 時 間	6~24時間	24時間 (計)
1	41.70	681.12	531.05	1,212.17	116.10	52.03	81.70	133.73	157.80	733.15	612.75	1,345.90
2	36.12	679.19	354.75	1,033.94	82.56	47.51	51.60	99.11	118.60	726.70	406.35	1,133.05
3	77.40	749.30	379.26	1,128.56	72.24	70.95	54.18	125.13	149.64	820.25	433.44	1,253.69
4	32.68	983.95	297.63	1,276.58	114.38	33.11	98.67	131.78	147.06	1,017.06	391.30	1,408.36
5	63.86	705.25	403.20	1,108.40	95.78	86.00	111.60	197.60	159.63	791.20	341.80	1,133.00
平 均	50.35 ±15.49	751.76 ±114.71	393.17 ±90.10	1,144.93 ±93.45	96.21 ±14.35	57.92 ±18.25	79.55 ±12.36	137.47 ±21.44	146.56 ±17.23	809.68 ±115.61	472.72 ±77.31	1,282.40 ±91.79

第13表 家兎 M 投与後尿中 G 排泄量

対 照 例

家 兎 (No.)	遊 離 G (mg)				抱 合 G (mg)				総 G (mg)			
	投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後		
		6 時 間	6~24時間	24時間 (計)		6 時 間	6~24時間	24時間 (計)		6 時 間	6~24時間	24時間 (計)
1	49.52	12.84	40.15	52.99	122.98	699.66	183.37	880.04	162.50	709.50	228.52	938.02
2	25.80	7.52	28.37	35.90	121.26	632.10	169.50	801.60	147.06	634.11	198.50	832.61
3	22.57	17.20	17.20	34.40	142.97	688.00	197.80	885.80	165.55	705.20	215.00	920.20
4	25.90	25.68	10.75	36.34	154.80	748.32	204.25	952.57	180.70	774.00	215.00	989.00
5	39.97	20.64	24.65	44.89	111.60	632.96	159.63	792.59	151.57	653.60	183.28	836.88
平 均	32.75 ±8.09	16.77 ±4.68	24.22 ±10.43	41.00 ±6.24	130.72 ±19.93	680.80 ±32.72	182.91 ±15.31	863.12 ±56.21	163.47 ±11.26	696.98 ±47.71	207.13 ±17.14	904.12 ±51.56

肝 障 碍 例

家 兎 (No.)	遊 離 G (mg)				抱 合 G (mg)				総 G (mg)			
	投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後		
		6 時 間	6~24時間	24時間 (計)		6 時 間	6~24時間	24時間 (計)		6 時 間	6~24時間	24時間 (計)
1	72.24	0	43.20	43.20	67.08	451.56	240.80	692.30	139.32	451.50	284.00	735.50
2	108.36	2.82	37.28	60.10	67.08	206.86	474.62	681.42	175.44	209.62	531.90	741.62
3	42.00	20.96	25.80	46.75	78.40	243.50	438.60	682.10	120.46	264.45	464.40	728.85
4	42.57	0	32.25	32.25	99.33	387.00	451.60	838.60	141.90	387.00	483.75	870.75
5	56.76	14.60	34.40	49.00	113.52	252.00	447.20	699.20	190.28	266.60	481.60	748.20
平 均	64.86 ±23.07	7.67 ±7.39	38.58 ±7.93	46.25 ±9.11	85.08 ±15.23	308.16 ±85.39	410.56 ±83.67	718.72 ±52.48	149.46 ±18.49	315.83 ±83.66	449.14 ±80.06	764.97 ±53.29

る。すなわち対照例の最高濃度は明かに肝障害例よりも早くあらわれ、且つ高い。

この血中 G 濃度の差を遊離並びに抱合 G 量としてみると、遊離 G については対照例では負荷前 $5.02 \pm 0.86 \text{ mg/dl}$ であるが、1, 2 及び 6 時間値はそれぞれ 1.01 ± 0.42 , 1.20 ± 0.25 及び $1.31 \pm 0.29 \text{ mg/dl}$ を示し、何れも投与前値より減少する。肝障害例でも時間とともに激減するが、対照例との間に各時間値の差の上では有意の差はみられない。

抱合 G 濃度について対照例では投与前 7.01 ± 0.48 であるが、M 負荷後は総 G 量の消長と同様の傾向を示し、1 時間値が最高濃度で、平均 $16.85 \pm 2.03 \text{ mg/dl}$ を示し、以後時間とともに減少して 6 時間目には $9.11 \pm 0.78 \text{ mg/dl}$ を示す。肝障害例においても、総 G 血中量と同様で、対照例に比して最高濃度に達する時間が遅れ、1, 2 及び 6 時間値はそれぞれ 9.47 ± 0.68 , 12.38 ± 0.62 及び $13.15 \pm 0.87 \text{ mg/dl}$ と 6 時間値が最高である。両者の各時間の差としては、1 時間目には対照例が増加し、6 時間目には逆に肝障害例が増加する。この差は推計学的に有意であり、両者最高濃度の比較では対照例が高い。

M 負荷後の尿中 G 排泄量は第 13 表の如く、総 G 量については、対照例では負荷前値平均 $163.47 \pm 11.26 \text{ mg}$ であるが、負荷後 24 時間排泄量は $904.12 \pm 51.96 \text{ mg}$ であり、肝障害例では M 負荷前平均 $149.46 \pm 13.49 \text{ mg}$ であるが、負荷後 24 時間尿中排泄量は $764.97 \pm 53.29 \text{ mg}$ で、何れも負荷前に比して増加している。両者間を比較すると肝障害時に減少する。なお時間的経過を観察すると、投与 6 時間尿中排泄量は明かに肝障害例が少なく、6~24 時間尿中 G 量については逆に肝障害例の方が多い。

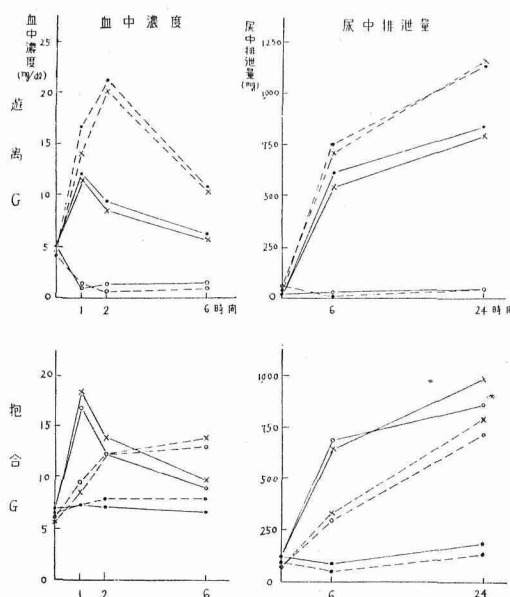
この点遊離並びに抱合 G 量としてみると、遊離型は、対照例では投与前平均 $32.75 \pm 8.10 \text{ mg}$ であるが、投与後は $41.00 \pm 6.24 \text{ mg}$ であり、肝障害例では投与前 $64.38 \pm 10.07 \text{ mg}$ が M 負荷後平均 $46.25 \pm 9.11 \text{ mg}$ である。これらの増減は有意差とは認め難い。

抱合型については、総 G 排泄量と同様の傾向で、肝障害例の方が減少する。時間的経過としては 6 時間までは対照例平均 $680.20 \pm 32.72 \text{ mg}$ 肝障害例 $308.16 \pm 85.39 \text{ mg}$ で、肝障害例が少なく、6~24 時間では対照例よりも肝障害例の方が多い。この差は推計学的に有意である。

即ちかかる総 G 排泄量の差異は抱合 G によるものであり、遊離 G は著差を示さない。

4) G 並びに M 併用経口負荷実験: これまでと全く同一条件によつて、M 及び G を同時投与を行い、肝障害群と対照との間にみられる総 G 遊離並びに抱合 G 別、血中濃度及び尿中排泄量の調査を行なつた。

血中濃度の消長については第 14 表、第 7 図の如く、遊



第 7 図 家兎 M 並びに G 併用負荷時血中 G 濃度並びに尿中排泄量

注 ● G 単独投与時 ○ M 単独投与時 × G 並びに M 併用投与時
—— 対照例 —— 肝障害例

離 G は対照、肝障害例ともに G 単独投与時と同様の傾向である。即ち対照では投与後 1 時間値が最高で、以後時間とともに減少し、6 時間目にはほぼ投与前値に復する。肝障害例の血中濃度は対照より高く、且つ最高濃度に達する時間が遅れ、2 時間目が最高、6 時間目でもなお投与前値よりもかなり高い。両者間の 1, 2 及び 6 時間値の差は推計学的に有意である。この場合の遊離 G と、G 単独投与時のそれを時間毎に比較すると、肝障害、対照とも G 単独投与時の方が勿論高い。

つぎに抱合 G も、対照、肝障害例ともに M 単独投与時と同様の傾向を示し、対照では 1 時間が最高で、以後時間とともに減少し、6 時間値はかなり減少する。肝障害例の血中濃度の上昇は遅く、6 時間目が最高を示す。また両者の最高値は肝障害例の方が低い。なお念のために M 単独投与時の抱合 G 量と比較してみると、この場合の血中濃度の方が対照、肝障害例ともに増加を示す。しかし両者間の増加傾向には差異はない。

つぎにこの場合の尿中排泄量については第 15 表、第 7 図の如く、遊離 G の 24 時間排泄量は対照例平均 $803.54 \pm 66.21 \text{ mg}$ であり、肝障害例においては、 $1,176.07 \pm 75.98 \text{ mg}$ を示し、G 単独負荷時同様肝障害例の方がより排泄量の増加を来す。G 単独投与時との比較では、対照例についてはこの場合の方が減少するが、肝障害例ではむしろ増加

第14表 家兔M並びにG併用負荷時血中G濃度

対 照 例

家 兔 (No.)	遊 離 G (mg/dl)				抱 合 G (mg/dl)				総 G (mg/dl)			
	投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後		
		1 時 間	2 時 間	6 時 間		1 時 間	2 時 間	6 時 間		1 時 間	2 時 間	3 時 間
1	3.44	12.04	7.74	4.76	7.31	21.93	15.91	11.61	10.75	33.97	23.65	16.37
2	6.02	14.62	6.69	6.88	7.74	17.63	12.90	9.46	13.76	32.25	22.79	16.34
3	5.61	11.18	9.03	6.45	7.29	20.21	14.62	9.89	12.90	31.39	23.65	16.34
4	6.88	10.75	9.89	5.59	6.45	16.77	13.33	10.75	13.30	27.52	23.22	16.34
5	2.15	9.03	6.02	4.30	7.31	16.34	12.47	7.74	9.46	25.37	18.49	12.04
平 均	5.02 ±0.86	11.52 ±1.91	8.47 ±1.26	5.59 ±0.82	7.01 ±0.48	18.57 ±1.89	13.84 ±1.25	9.89 ±1.31	12.03 ±0.85	30.10 ±2.86	22.31 ±1.40	15.48 ±1.32

肝 障 碍 例

家 兎 (No.)	遊 離 G (mg/dℓ)				抱 合 G (mg/dℓ)				総 G (mg/dℓ)				BSP (%)
	投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後			
		1 時 間	2 時 間	6 時 間		1 時 間	2 時 間	6 時 間		1 時 間	2 時 間	6 時 間	
1	5.16	17.60	20.21	9.46	6.45	7.16	12.47	14.47	11.61	24.76	32.65	21.93	25
2	3.87	12.83	18.49	9.03	6.02	10.17	15.05	15.05	9.89	23.00	33.54	24.03	70
3	4.30	9.46	19.75	10.75	7.31	11.89	10.32	12.83	11.61	21.35	30.10	21.50	55
4	6.45	16.77	21.93	8.44	5.16	7.59	13.33	15.48	11.61	26.51	35.26	23.92	44
5	3.44	12.47	20.64	2.52	5.16	6.73	10.75	11.18	8.60	19.20	31.39	21.07	64
平 均	4.64 ±1.00	14.26 ±2.72	20.21 ±1.18	9.52 ±0.78	6.02 ±0.74	8.70 ±1.71	12.33 ±1.45	13.88 ±1.84	10.66 ±0.80	22.96 ±2.48	32.59 ±1.72	22.50 ±1.07	

第15表 家兎M並びにG併用負荷時尿中G排泄量

対 照 例

家 兎 (No.)	遊 離 G (mg)				抱 合 G (mg)				総 G (mg)			
	投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後		
		6 時 間	6~24時間	24時間 (計)		6 時 間	6~24時間	24時間 (計)		6 時 間	6~24時間	24時間 (計)
1	49.52	516.00	244.56	760.56	122.98	709.50	244.56	954.06	162.50	1,225.50	489.12	1,714.62
2	25.80	620.82	240.80	851.62	121.26	643.37	235.95	939.32	147.06	1,264.20	526.75	1,790.95
3	22.57	416.14	258.00	674.14	142.97	471.81	430.00	901.81	165.55	887.95	688.00	1,575.95
4	25.90	561.10	316.07	877.15	154.80	636.40	393.45	1,029.85	180.70	1,197.50	709.50	1,907.06
5	39.97	541.80	302.44	844.20	111.60	812.70	318.20	1,130.90	151.57	1,354.50	620.60	1,975.10
平 均	32.75 ±8.09	531.17 ±68.36	272.37 ±26.90	803.54 ±66.21	130.72 ±19.93	654.83 ±113.03	334.43 ±62.56	989.27 ±81.24	163.47 ±11.26	1,186.01 ±155.43	606.80 ±73.85	1,792.81 ±133.22

肝 障 碍 例

家 兎 (No.)	遊 離 G (mg)				抱 合 G (mg)				総 G (mg)			
	投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後		
		6 時 間	6~24時間	24時間 (計)		6 時 間	6~24時間	24時間 (計)		6 時 間	6~24時間	24時間 (計)
1	66.22	860.10	258.00	1,118.10	113.00	270.90	430.00	700.90	179.22	1,131.00	688.00	1,818.00
2	61.92	898.00	279.00	1,177.05	51.60	391.06	598.20	989.20	113.52	1,299.00	877.25	2,167.25
3	50.75	731.00	323.50	1,054.50	78.25	301.00	337.00	688.00	129.00	1,032.00	710.50	1,742.50
4	47.51	822.35	457.00	1,279.35	54.18	360.15	456.75	816.90	101.69	1,182.50	913.75	2,096.25
5	89.87	817.00	434.37	1,251.37	66.22	315.00	494.43	809.43	156.09	1,132.00	928.80	2,060.80
平 均	63.26 ±10.33	825.69 ±55.64	350.38 ±66.16	1,176.07 ±75.98	72.65 ±20.91	327.61 ±36.05	453.28 ±70.43	780.88 ±100.58	135.90 ±19.30	1,153.30 ±65.20	803.66 ±60.44	1,956.96 ±135.09

がみられる。

抱合 G の排泄量については、対照、肝障害例ともに M 単独投与時同様の傾向で、肝障害例の方が少ない。時間的経過について観察すると、6 時間目までは対照例が高く、6~24 時間においては逆に肝障害例の方が増加している。この差は推計学的にも有意である。つぎに M 単独投与時との間に比較してみると、対照、肝障害例ともにこの場合の方が高値を示した。

C. 小 括

以上 NRCB を用いて血中及び尿中 G 濃度を測定する試みを、測定条件、動物実験上の応用可能性に亘つて研究し、同時に負荷 G の生体内消長に肝機能がどの程度に関与するかを調査したものであるが、まず測定法に関してはつぎの諸点を確認した。

1) NRCB 浮游液濃度は 1% が最も適当で Fishman による NR 0.2% 溶液、また緒方の 0.5% NRC-Alcohol 溶液使用の場合ともほぼ同程度の呈色がみられる。

2) 反応の温度条件、添加濃塩酸並びに Alcohol 量等は殆ど Fishman¹⁸⁾ 法そのままの条件が踏襲し得る。

3) 本法による呈色は 570 m μ で最大吸収がみられ、この場合の G 濃度と吸光係数との関係は全く Beer の法則に一致する。

4) 既知 G 量に対する回収試験上の測定誤差は 0.92 \pm 0.36% であり、同一被検溶液に対する測定誤差は 0.56 \pm 0.28% 以内である。また、測定可能 G 濃度の上界は 115 mg/dl 下界は 20 r/dl である。

5) 抱合 G 測定法は能勢²³⁾ の 0.1 n-NaOH 分解法が用いられる。これは家兎尿中 M-G の Quick²⁹⁾ 法との比較によつて確認し得た。

以上は NR 試薬そのものの欠点である室温下、直射日光照射等による易変性の故に測定の都度安定な NRCB より新たに調製しなければならない煩雑さと、終末呈色の不一致、また緒方¹⁶⁾、朝比奈²⁵⁾ がこの欠点を除く目的で NRC を調製し、煮沸によつて NR とする方法をとつたが、なお NRCB より遊離塩を再結晶させる等の操作を必要とする点に鑑みて、NRCB そのものを浮游液として用い、塩酸添加によつて NRC とし、煮沸により NR となる過程を、G とともに起る反応と平行して行なわせたものである。このことによつて試薬の安定性を高めるとともに、操作の煩雑さによる終末呈色の不一致を一応解決し得た。

以上の如き呈色試薬の変改に伴ない添加濃塩酸及び 95% Alcohol 量について検討する必要を認めたが、Fishman の原法及び山岡の発表によると Alcohol についてはほぼ同一条件でよいが、NRC 溶液使用の場合と異なり濃塩酸の添加量は 2 cc が適当であり、3 cc ではむしろ終末呈色の

低下を来す。これは過剰の塩酸により G が一部分解するためと思われる。

温度条件として煮沸時間は山岡²⁷⁾、太田³⁰⁾ は 2 時間、緒方¹⁶⁾ は 20 分が適当と述べている。私の実験では 45 分以内ではなお不十分であり、また Toluene 抽出後の退色が早い。60~90 分で終末呈色は最大に達し、2 時間煮沸では却つて呈色の減退を認めた。

また Toluene 抽出後比色までの時間は太田³⁰⁾ は直後比色が良いと述べているが、実施上抽出直後は Toluene 層の濁濁により比色不能で、30~45 分間の静止を必要とする。静置時間をそれ以上延長すると褪色または変色がみられるので、抽出後比色までの静止時間を可及的一定にする必要を認めた。

抱合 G の測定法には Quick²⁹⁾、山岡²⁷⁾、井上³⁰⁾ の Ether 抽出法と能勢²³⁾ の遊離 G 及び Ether 型抱合 G の稀アルカリによる急速分解を応用した Glycosid 型抱合 G のみの測定法があり、一長一短であるが、私は家兎を用い M 負荷による尿中 M-G を用いて両者を比較検討し、殆ど両者間に差異のないことを認め、能勢の稀アルカリ水解法応用による抱合 G 測定法を案出した。

以上により NRCB 浮游液を使用してほぼ満足すべき測定法が得られたので、つぎに本法を動物実験に応用し、肝障害家兎と健康対照例について G の血中並びに尿中濃度を測定し、その代謝における肝の役割の検討を行なつた。

一定の飼料で飼育した成熟家兎の血中 G 濃度及び尿中 G 排泄量を測定すると、血中濃度は 11.69 \pm 1.52 mg/dl を示す。24 時間尿中排泄量は平均 161.47 \pm 15.03 mg でかなりの個体差、日時変動をみる。

肝障害時の血中濃度については、臨床上是、著差のないとする Fishman¹⁹⁾ 等、また岩波^{31), 32)}、河田²⁸⁾ 等は上昇の傾向を示すと述べ一定しないが、動物実験による報告に接しない。私の実験においては、CL 投与の 12 時間目 (BSP, 7~25% 停滯時) には一時増加し、24 時間目 (BSP, 26~60% 停滯時)、即ち肝障害が最も強くみられると思われる時期にはむしろ減少する。また肝障害時の尿中 G 排泄量については臨床実験上 S \ddot{u} dhof^{23), 24)} は差異なしと述べ、Naseling³³⁾ は増加するとし、逆に Sauer³⁴⁾、Celler³⁵⁾、山岡²⁷⁾、太田³⁰⁾、河田²⁸⁾、岩波^{31), 32)} 等は減少すると述べ、これも一定しない。しかも動物実験に訴えた報告にも接しないところから私の行なつた実験においては、CL 投与後 24 時間までの排泄量は著差をみないが、24~48 時間には次第に減少し、肝障害の軽度の時には著差を認めないが、障害高度時には血中濃度及び尿中排泄量はむしろ減少する。

つぎに G を単独投与する時、血中 G 濃度及び尿中 G 排

泄量は臨床上 Fishman¹⁹⁾ の報告は一時的に血中濃度の上昇を来し、4 時間ではほぼ前値に復するという。私の動物実験においても 2 g 経口投与時で、1 時間目に最高に達し、以後時間とともに減少し、6 時間目にはほぼ前値に復した。これに対して肝障害時には G 投与後の血中濃度が各時間とも対照例に比して高く、且つ最高濃度に達する時間が遅れ、2 時間目に最高を示し、6 時間目でも投与前に比してかなり高い値を示す。

従つて G 投与後 6 時間値に対する投与前値の比をとると、対照では 1.04~1.22、肝障害例では 1.47~1.81 と明かな差異を認める。

G 投与時の尿中排泄量については、臨床的に Fisman¹⁹⁾ は健康人で G 5 g 経口投与では殆ど排泄増加をみぬと述べ、Südhof²⁴⁾ は 10 g 経口投与により平均 1.61 g、井上³⁰⁾ は 5 g 経口投与により 0.7~1.0 g の排泄をみた述べている。また肝疾患のさいに Südhof²⁴⁾、Schwelling³⁶⁾ 等は何れも排泄増加を報告している。私の動物実験においては、G 2 g 1 回経口投与により 24 時間尿中排泄量は肝障害例において増加を認める。

以上 G 経口投与により肝障害例は対照に比して明かに血中最高濃度に達するまでの時間及びその後の低下の割合が遅く、また尿中排泄量も血中濃度の消長に比例して対照よりも増加している。特に G 投与後 6 時間目の血中濃度と前値を比較すると肝障害の有無により有意の差がみられ、その比の大小は診断に寄与するといえよう。

肝障害時 G 負荷がより高い血中濃度及び尿中排泄量を示す原因としては、G の吸収及び排泄能の差異も考えられるが、肝における G の利用能、諸家の認める抱合能、或いは β -glucuronidase 等酵素活性の阻害によることが最も容易に首肯される。これは対照に比較して肝障害の血中 G 濃度は遊離型の増加が支配的で抱合 G の増加をはるかに凌駕する私の成績からもある程度推測される。なお G 単独投与時に抱合 G の増加が僅少であることは Fishman¹⁹⁾、小沢³⁸⁾ によれば Aglucone の存在する場合にのみ既製 G は抱合に利用され、それ以外の時はそのまま体外に排出される故とされる。

ここにおいて私は肝の抱合能そのものを予め CL を与えた障害肝と対照間について比較調査する目的で、さらに M を経口投与し、その後の抱合 G の血中濃度及び尿中排泄量について検討した。M 投与後の抱合 G の血中消長は総 G と平行し、対照は 1 時間値が最高で、6 時間においては著明な減少を示すが、肝障害例の 1 時間値はあまり上昇せず、6 時間目に最高を示す。また両者間の最高値を比較すると対照例の方が高い。尿中排泄量についても大部分が抱合 G であり、対照例は大部分が 6 時間以内に殆ど排泄されたが、

肝障害例ではそれ以後の排泄量が多い。これは山岡³⁷⁾ の Camphor 注射後 2 時間の尿中抱合 G 量が健康者において肝疾患々々よりも多い報告に一致を示す。

このことは健康肝の体内 G による抱合作用は殆ど 6 時間以内に行なわれるが、肝障害時には抱合能の減退並びに抱合作用の遅延を意味するものであろう。

つぎに負荷 G の抱合に興る態度を Aglucone との関係で確かめるべく、M 並びに G を同時に経口投与して、同様の比較実験を行なつた。

血中遊離 G 濃度は G 単独投与時と同様の傾向を示し、肝障害例では対照に比して血中濃度が高く、且つ最高濃度に達するまでの時間が遅い。血中抱合 G 濃度は M 単独投与時と同様の傾向で、肝障害例においては対照例にみられるほどに抱合 G の増加がみられない。

この関係は尿中排泄量についても大体同様である。

しかし M 単独投与時のそれらとこの M、G 同時投与について比較する時は、肝障害、対照両群とも僅かながら血中及び尿中抱合 G の増加が後者においてみられる。

即ち、これにより投与 G は Aglucone 存在下においては一部分ながら抱合機能に関与するものと考えられる。しかもその割合は勿論肝障害例よりも対照の方が著明である。これは河田³⁵⁾ が家兎の肝臓灌流実験において、肝障害時 G 利用能の低下、抱合関与率の低下を認めた事実と一致し、肝が体内においてかかる場合に抱合の主役を演ずることをさらに裏づけるものである。

以上私の NRCB 浮游液使用呈色反応により肝障害時 G 抱合能の低下遅延を確かめ、特に G 負荷 6 時間目の血中濃度を前値と比較する時、その数値を以て肝機能をうかがい知り得ることを認めた。

D. 臨床実験

1) 早朝空腹時入血中 G 濃度及び 24 時間尿中排泄量：

健康者、肝疾患々々各 10 例について早朝空腹時血中 G 濃度を測定した。第 16 表の如く、健康者においては、平均 5.05 ± 1.86 mg/dL、肝疾患々々においては、平均 5.07 ± 1.80 mg/dL で、健康者と肝疾患々々との間に有意の差はみられない。肝障害の程度により重症例の 2 群に分けて観察すると、重症例 12 例については第 18 表の如く、平均 5.87 ± 1.34 mg/dL であり、重症例 17 例については第 19 表の如く、平均 6.29 ± 2.21 mg/dL で、肝障害の程度により血中濃度の増加が窺われるが推計学的に有意な差異ではない。

これを遊離並びに抱合 G 量に分けて観察すると第 17 表の如く、遊離 G 量については、対照の平均は 1.12 ± 0.57 mg/dL であり、肝障害例では 1.55 ± 0.86 mg/dL を示した。抱合 G については、対照では平均 4.21 ± 0.72 mg/dL、肝障害例では 3.94 ± 0.89 mg/dL を示し、遊離 G 量、抱合 G 量

第16表 早朝空腹時人血中G濃度及び24時間尿中排泄量(総Gについて)

健 康 例					肝 障 碍 例					
例症	血中濃度 (mg/dl)	尿中濃度 (mg/dl)	尿 量 (cc)	排 泄 量 (mg)	症例	診 断 名	血中濃度 (mg/dl)	尿中濃度 (mg/dl)	尿 量 (cc)	排 泄 量 (mg)
1	6.45	57.50	650	345.00	1	肝硬変症	5.16	25.80	900	232.00
2	2.25	21.00	1,800	378.00	2	肝包虫症	2.16	16.00	1,200	192.00
3	4.22	50.00	800	400.00	3	肝硬変症	4.73	42.50	1,250	546.00
4	4.25	44.00	1,200	468.00	4	〃	3.44	65.00	600	390.00
5	4.75	29.00	1,800	522.00	5	〃	6.88	210.00	220	461.00
6	8.60	16.00	1,700	280.00	6	〃	8.60	30.00	1,200	360.00
7	6.00	15.00	2,200	330.00	7	〃	6.02	35.00	1,800	630.00
8	5.29	30.00	1,800	540.00	8	肝 臓 癌	5.51	20.50	1,750	362.00
9	2.25	33.70	1,550	528.00	9	肝硬変症	3.44	42.50	500	212.00
10	6.54	29.00	1,500	435.00	10	〃	6.45	27.00	1,000	270.00
平均	5.05 ±1.86			413.70 ±76.28			5.07 ±1.80			365.50 ±135.27

ともにこれらの間に有意の差はない。

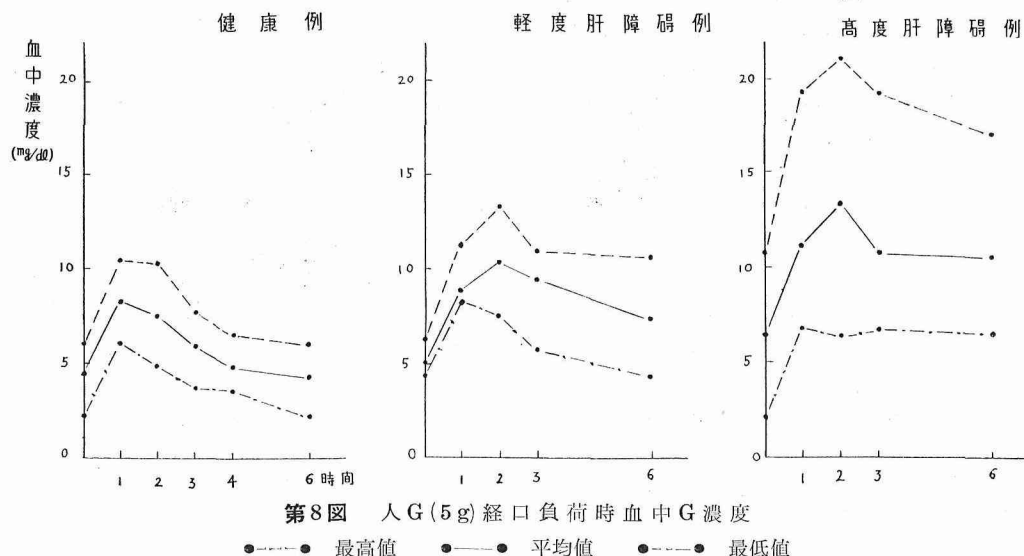
24時間尿中排泄量については第16表の如く、健康例は平均 413.70 ± 76.28 mgであり、肝障害例は 365.00 ± 135.27 mgである。さらにこれを症状の重症別にみると、軽症例については第21表の如く、平均 420.54 ± 105.76 mg、重症例においては第22表の如く、 385.00 ± 153.29 mgであり、肝疾患では対照に比して減少し、これは肝障害の強い程減少すると思われる(推計学的には有意でない)。

これを遊離並びに抱合G別にみると第17表の如く、遊離G量については対照は平均 132.81 ± 39.51 mg、肝障害例

では 207.45 ± 80.27 mg、抱合G量については対照平均 313.46 ± 78.83 mg、肝障害例平均 252.21 ± 40.13 mgで、対照と比較すると肝疾患では遊離型が増し、抱合型が減少している(推計学的には有意ではない)。

2) G経口負荷実験: Gを5g経口負荷してその後の血中濃度及び尿中排泄量を時間的に観察した。

血中濃度は第8図の如く、対照健康例については1時間目に最高に達し $6.00 \sim 10.75$ 、平均 8.12 ± 1.57 mg/dlで、以後時間とともに低下し、6時間には $2.25 \sim 6.00$ 、平均 4.37 ± 1.27 mg/dlとほぼ投与前値に復した。肝疾患例について

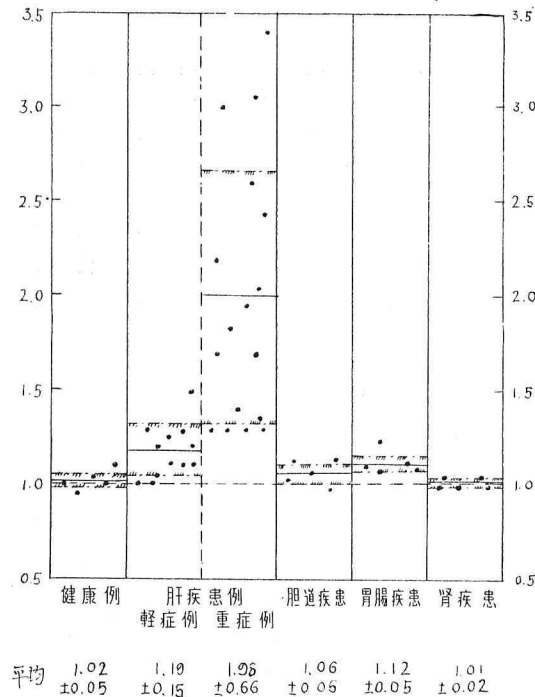


第 17 表 早朝空腹時人血中 G 濃度及び 24 時間尿中排泄量 (遊離並びに抱合 G について)

健 康 例							肝 障 碍 例							
症 例	血 中 濃 度 (mg/dl)			尿 中 排 泄 量 (mg)			症 例	診 断 名	血 中 濃 度 (mg/dl)			尿 中 排 泄 量 (mg)		
	遊 離 G	抱 合 G	総 G	遊 離 G	抱 合 G	総 G			遊 離 G	抱 合 G	総 G	遊 離 G	抱 合 G	総 G
1	0.86	4.30	5.16	127.60	447.20	574.80	1	肝 臓 癌	3.01	2.50	5.51	240.80	331.10	571.20
2	0.86	4.73	5.59	120.40	210.70	331.10	2	肝硬変症	0.43	4.73	5.16	95.25	210.70	285.95
3	1.29	3.01	4.30	219.30	328.95	548.25	3	〃	2.15	2.58	4.73	191.20	236.50	425.70
4	2.15	5.16	7.31	96.75	241.87	338.62	4	〃	1.72	4.73	6.45	181.60	257.00	438.60
5	0.43	3.87	4.30	99.98	338.62	438.60	5	〃	0.43	5.16	5.59	316.05	225.75	541.80
平 均	1.12 ±0.57	4.21 ±0.72	5.33 ±1.00	132.81 ±39.51	313.46 ±78.83	446.27 ±81.22			1.55 ±0.86	3.94 ±0.89	5.49 ±0.57	207.45 ±80.27	252.21 ±40.13	459.67 ±95.08

第 18 表 人軽度肝障害例における血中 G 濃度 (経口 G 5 g 負荷実験)

症例	診 断 名	血 中 濃 度 (mg/dl)					6 時間値	肝 機 能 検 査							黄疸	腹水
		投 与 前	投 与 後					高田	Co-R	BSP (%)	Ch-E	黄疸 指数	尿中 ubg.	尿中 Bil.		
			1 時 間	2 時 間	3 時 間	6 時 間										
1	肝硬変症	4.73	8.16	9.03	5.54	4.73	1.00	5	R ₄	5	12.4	・	—	—	—	—
2	〃	3.44	4.30	3.87	5.59	3.44	1.00	3	R ₅	5	・	・	—	—	—	+
3	〃	5.30	9.89	10.75	9.89	6.88	1.29	8	R ₃	5	・	16	+	+	±	—
4	〃	5.59	8.60	13.33	10.75	6.02	1.06	4	R ₅	5	4.8	16	++	+	±	—
5	〃	6.88	9.30	10.75	9.46	8.17	1.19	6	R ₉	7	・	・	+	—	—	—
6	〃	6.88	8.17	9.89	9.03	7.74	1.12	3	R ₂	8	・	・	+	—	—	—
7	〃	7.31	10.32	11.61	10.75	9.08	1.24	5	R ₅	5	・	13	+	—	±	—
8	〃	6.45	9.46	10.75	9.46	7.31	1.13	6	R ₄	5	・	・	—	—	—	—
9	〃	4.30	7.73	7.31	9.46	6.45	1.50	5	R ₈	5	・	17	+	—	—	—
10	〃	6.02	11.18	9.89	8.60	7.31	1.20	5	R ₉	7	・	21	+	+	+	+
11	〃	8.60	12.90	16.34	15.05	12.90	1.40	(-)	R ¹	7	・	30	—	++	++	—
12	〃	8.60	9.46	10.75	9.48	9.40	1.10	4	R ¹	5	・	10	—	+	—	—
平均		5.87 ±1.34	8.82 ±2.15	10.32 ±3.02	9.42 ±2.38	7.27 ±2.33	1.18 ±0.15									



第9図 人G 負荷実験における6時間値/前値比

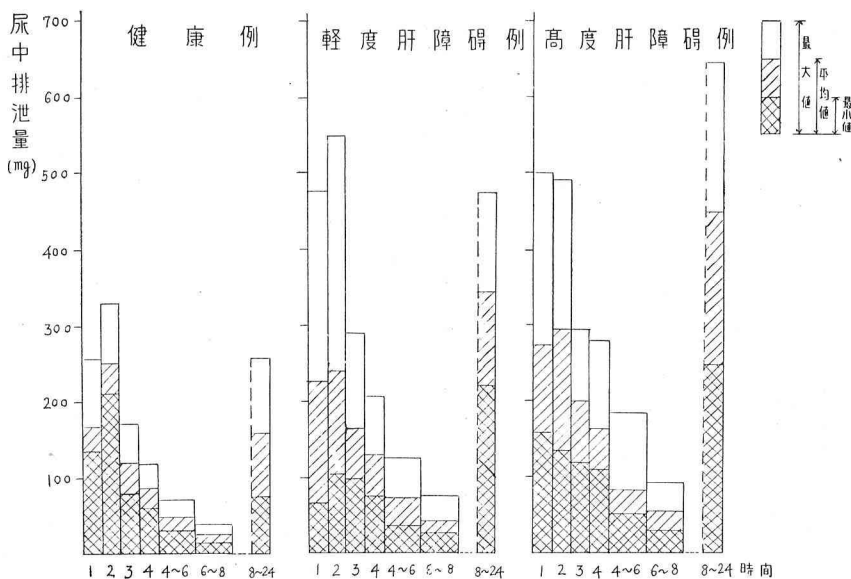
は第18表、第19表、第8図の如く、健康例に比して血中濃度は高く、且つ最高濃度に達する時間が遅れ、2時間値が最高を示す。軽症例平均は 10.32 ± 3.02 mg/dl, 重症例では 13.26 ± 3.46 mg/dl である。負荷後6時間値は軽症例平均 7.27 ± 2.33 mg/dl, 重症例では 10.59 ± 3.55 mg/dl であ

り、投与前値と比較しかなり高い値を示す。

投与後6時間目の血中濃度と前値との間に比をとると、第18及び19表、第9図の如く、健康例では $0.98 \sim 1.10$, 軽度肝障害例では $1.00 \sim 1.50$, 重症例では $1.30 \sim 3.40$ を示す。

つぎにこの場合の血中Gをそれぞれについて遊離並びに抱合G別にみると、第20表の如く、遊離G量は総Gの消長とはほぼ同じ傾向を示し、対照では1時間値が最高で、6時間目にほぼ投与前値に復する。これに対し肝障害例は対照よりも濃度高く且つ最高濃度に達する時間が遅れ、2時間値が最高を示し、その後の減少も徐々に、6時間目においても前値に比してかなり高い値を示す。推計学的にも健康、例肝障害例間の各1, 2及び6時間値の差は有意である。抱合G量について対照及び肝障害の間に大差を認めない。

尿中排泄量については、第21, 22表及び第9表、第10図の如く、健康例、肝障害例ともに2時間目に最大排泄量を示し、各時間の排泄量は肝障害では対照よりも多く、且つ排泄量減少経過も徐々にである。24時間の排泄量は健康例では平均 948.67 ± 68.23 mg, 肝障害例では軽症群は平均 $1,326.40 \pm 150.09$ mg, 重症群は平均 $1,662.92 \pm 159.67$ mg で肝障害例は対照よりも明らかに増加を示し、且つ肝障害の程度の重篤な程排泄量が多い。各時間の排泄量についても肝障害例は対照に比して多いが、特に8~24時間においては健康例は平均 160.06 ± 52.30 mg であるのに対して肝障害軽症群は 341.01 ± 83.50 mg, 重症群は 450.74 ± 132.35 mg と肝障害例は対照よりもかなりの増加があると同時に、こ



第10図 人G (5g) 経口負荷時尿中G排泄量(総Gについて)

第20表 人G(5g)経口負荷時血中G濃度遊(離並びに抱合Gについて)

健 康 例

症 例	遊 離 G (mg/dl)				抱 合 G (mg/dl)				総 G (mg/dl)				
	投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後			6時間値 前 値
		1 時 間	2 時 間	6 時 間		1 時 間	2 時 間	6 時 間		1 間 時	2 間 時	6 間 時	
1	0.86	4.73	4.38	3.31	4.30	3.87	2.50	2.58	5.16	8.60	6.88	5.59	1.08
2	0.86	4.73	2.58	1.29	4.73	4.30	4.30	4.30	5.59	9.03	6.88	5.59	1.00
3	1.29	3.01	3.01	1.29	3.01	3.01	2.58	3.01	4.30	6.02	5.59	4.30	1.00
4	2.15	4.73	2.58	2.15	5.16	6.02	6.02	5.16	7.31	10.75	8.66	7.31	1.00
5	0.43	2.58	1.29	0.43	3.87	3.87	3.87	3.87	4.80	6.85	5.16	4.30	1.00
平 均	1.12 ±0.57	3.96 ±0.71	2.77 ±1.03	1.60 ±0.96	4.21 ±0.72	4.21 ±1.01	3.85 ±1.14	3.75 ±0.86	5.33 ±1.00	8.17 ±1.18	6.62 ±1.15	5.41 ±1.02	1.02 ±0.05

肝 障 碍 例

症 例	診断名	遊 離 G (mg/dl)				抱 合 G (mg/dl)				総 G (mg/dl)				
		投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後			投 与 前	投 与 後			6時間値 前 値
			1 時 間	2 時 間	6 時 間		1 時 間	2 時 間	6 時 間		1 時 間	2 時 間	6 時 間	
1	肝 臓 癌	3.01	7.31	9.84	5.59	2.50	2.58	3.06	2.15	5.51	9.89	12.90	7.74	1.40
2	肝硬変症	0.43	3.87	4.73	3.44	4.73	3.01	4.75	4.73	5.16	6.88	9.46	8.17	1.58
3	〃	2.15	3.44	2.15	2.58	2.58	3.44	3.44	3.01	4.73	6.88	5.59	5.59	1.13
4	〃	1.72	3.87	10.32	6.02	4.73	5.16	4.73	4.73	6.45	9.03	15.05	10.75	1.66
5	〃	0.43	11.61	9.46	5.59	5.16	3.87	4.30	3.87	5.59	15.48	13.76	9.46	1.69
平 均		1.55 ±0.86	6.02 ±2.73	7.30 ±2.85	4.64 ±1.15	3.94 ±0.88	3.61 ±0.86	4.05 ±0.56	3.77 ±0.86	5.49 ±0.58	9.63 ±2.86	11.35 ±3.10	8.34 ±1.72	1.50 ±0.21

第 21 表 人軽度肝障害例における尿中 G 排泄量 (経口 G 5 g 負荷実験)

症 例	診断名	尿 中 排 泄 量 (mg)													
		投与前	投 与 後												
			1 時間	2 時 間		3 時 間		4 時 間		6 時 間		8 時 間		24 時 間	
				1 ~ 2 時 間	計	2 ~ 3 時 間	計	3 ~ 4 時 間	計	4 ~ 6 時 間	計	6 ~ 8 時 間	計	8 ~ 24 時 間	計
1	肝硬変症	537.50	96.75	154.80	251.35	166.04	417.59	75.25	492.84	124.30	617.54	71.98	689.52	473.00	1,162.72
2	"	561.17	127.92	193.50	321.42	136.04	442.36	139.06	579.42	192.86	767.28	78.26	847.54	408.50	1,256.04
3	"	301.00	230.65	548.25	778.90	157.02	935.92	188.66	1,124.58	152.95	1,277.23	54.39	1,331.62	277.78	1,609.40
4	"	367.75	116.10	215.00	331.10	101.58	432.68	112.62	545.30	131.61	676.91	136.75	813.66	378.40	1,192.06
5	"	360.20	315.00	241.87	556.87	177.37	734.24	129.00	863.24	72.24	935.48	60.24	995.62	240.80	1,236.42
6	"	425.70	174.15	224.67	398.82	129.00	527.82	125.75	653.57	123.84	777.41	52.03	820.44	340.25	1,178.69
7	"	447.20	177.35	327.33	504.68	138.82	688.50	116.10	804.60	123.84	928.44	69.23	997.67	387.00	1,384.67
8	"	490.20	280.57	136.00	416.57	135.45	552.02	141.90	693.92	174.07	867.99	151.65	1,019.54	302.72	1,322.26
9	"	614.90	397.00	233.27	630.27	122.55	752.82	116.10	868.92	248.54	1,117.44	116.42	1,233.86	222.52	1,456.38
10	"	541.80	477.20	270.90	718.10	232.20	950.30	112.87	1,063.17	144.48	1,207.65	135.45	1,363.10	279.50	1,642.50
11	"	306.37	64.50	106.42	170.92	290.25	461.10	210.75	671.91	107.05	778.99	86.50	907.99	451.50	1,373.49
12	"	506.00	215.00	295.63	510.63	120.40	631.03	120.50	760.03	161.61	921.47	117.60	1,038.23	450.74	1,450.03
平 均		420.54 ±105.76	227.29 ±117.91	240.11 ±126.23	467.40 ±173.70	164.12 ±53.90	631.52 ±152.20	129.49 ±38.71	761.01 ±180.49	139.72 ±41.80	900.73 ±188.48	84.66 ±28.43	985.35 ±192.45	341.01 ±71.57	1,326.40 ±150.09

第22表 人高度肝障害例における尿中G排泄量(経口G5g負荷実験)

症 例	診断名	尿 中 排 泄 量 (mg)													
		投与前	投 与 後												
			1 時間	2 時 間		3 時 間		4 時 間		6 時 間		8 時 間		24 時 間	
				1 ~ 2 時 間	計	2 ~ 3 時 間	計	3 ~ 4 時 間	計	4 ~ 6 時 間	計	6 ~ 8 時 間	計	8 ~ 24 時 間	計
1	肝硬変症	614.90	496.65	271.93	768.62	202.10	970.72	273.50	1,250.22	238.65	1,448.87	123.20	1,572.07	264.68	1,838.95
2	"	494.50	222.52	137.05	359.57	.	.	241.88	601.45	237.04	838.49	183.82	1,012.31	606.75	1,619.16
3	"	129.00	195.43	307.50	503.40	232.50	935.90	107.50	843.40	152.31	1,012.71	133.13	1,145.84	338.62	1,484.46
4	"	265.88	339.60	356.90	696.50	295.62	972.12	172.00	1,164.12	165.55	1,329.67	103.20	1,332.87	516.00	1,848.88
5	肝硬変症 パトーム	265.25	252.62	490.20	742.82	221.98	964.80	150.50	1,115.30	116.92	1,332.22	82.85	1,316.07	455.37	1,751.44
6	肝硬変症	186.87	173.50	232.19	455.67	279.75	736.44	139.75	875.19	140.28	1,015.47	50.66	1,075.13	600.92	1,676.05
7	"	279.50	166.52	210.25	456.87	236.50	693.37	173.75	867.12	133.30	1,000.42	145.17	1,145.59	645.00	1,790.59
8	"	395.40	180.43	161.25	346.68	161.25	507.93	107.60	615.43	357.76	973.19	94.85	1,063.07	248.25	1,387.25
9	"	279.50	387.00	352.90	739.90	254.77	994.67	190.28	1,184.05	134.32	1,324.27	132.40	1,456.67	277.87	1,747.27
10	"	430.00	159.10	408.50	517.60	213.62	731.22	101.50	832.72	100.35	933.07	74.49	1,007.56	420.98	1,428.54
11	"	319.27	263.37	322.50	585.87	270.90	756.77	122.65	879.32	177.20	1,076.32	55.90	1,132.22	375.25	1,508.47
12	"	456.44	322.50	356.36	678.85	174.68	853.54	182.75	1,036.39	154.80	1,191.19	129.75	1,320.94	412.80	1,753.74
13	肝包虫症	232.20	247.26	309.60	556.85	245.10	801.95	140.12	943.05	118.24	1,062.90	41.28	1,104.18	281.44	1,385.62
14	"	449.45	435.00	290.25	725.26	135.18	860.43	119.32	979.75	136.70	1,116.49	128.50	1,248.99	539.96	1,834.95
15	肝 臓 癌	567.60	406.35	184.90	391.25	232.20	823.45	147.81	971.26	106.10	1,077.49	116.10	1,183.87	603.07	1,786.65
16	"	476.60	166.70	509.60	476.30	141.90	618.20	251.00	833.20	236.50	1,069.70	107.00	1,176.70	526.75	1,703.45
17	"	688.00	328.59	150.50	479.45	210.20	689.65	201.02	890.67	206.30	1,095.47	160.50	1,257.47	456.87	1,714.34
平 均		385.83 ±153.29	275.45 ±112.51	293.22 ±114.38	568.67 ±140.64	201.60 ±58.41	770.27 ±161.39	164.40 ±57.32	934.67 ±216.26	166.39 ±91.80	1,101.06 ±203.46	111.14 ±47.51	1,212.20 ±191.50	450.74 ±132.35	1,662.94 ±159.96

の傾向は何れも血中濃度の消長と平行することを認めた。

つぎにこれを遊離並びに抱合 G 別にみると第 23 表の如く、遊離 G 24 時間排泄量は健康例平均 623.80 ± 101.46 mg 肝障害 $1,333.43 \pm 176.91$ mg で総 G 同様明らかに肝障害例は対照に比して増加を認める。抱合 G 24 時間排泄量については、対照平均 329.55 ± 71.71 mg、肝障害例においては 260.93 ± 16.25 mg で、肝障害時に一見減少を思わせるが、推計学的には有意差を認めない。

3) G 静脈内負荷試験：健康対照並びに肝障害例について早朝空腹時に G 2 g を静注し、経口投与の場合と同様の方法で血中 G 濃度及び尿中排泄量を時間的に比較調査した。

血中濃度は第 24 表、第 11 図の如く、何れも 1 時間値が最高を示し、健康例がやや高い。また 6 時間値は対照平均 5.59 ± 1.54 mg/dl、肝障害例 6.03 ± 1.03 mg/dl と、ともにほぼ投与前値に復し、両者の 6 時間値は肝障害時にはやや高い値を示すが、推計学的には差異を認めない。この 6 時間値に対する投与前値を比較すると、健康例では $1.00 \sim 1.15$ 、肝障害例は $1.05 \sim 1.37$ でやや後者の方が高いが、経口投与に比較するとその差は僅少である。

尿中排泄量については第 25 表、第 11 図の如く、何れも 1 時間目が最も多いが、肝障害例の方が比較的少ない。24 時間の排泄量についてみると両者とも投与量の平均 95% 以上が排泄され、推計学的にも両者間に有意の差はみられ

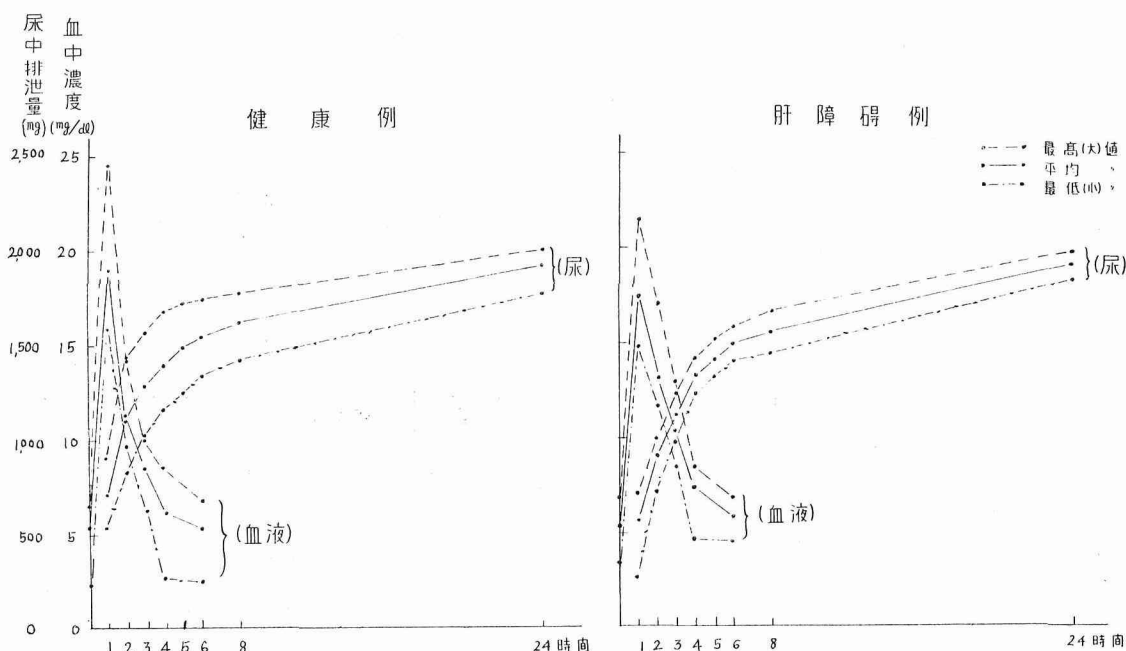
ない。

4) G 長期投与例についての観察：つぎに治療の目的で 1 日 2~3 g 宛、総量 25~66 g を使用した 8 例についてそれぞれ使用の前後に、上記方法で経口負荷実験を行ない、その成績を比較した。第 26 表の如く、肝障害の軽快した 4 例においては、その経過に伴なつて負荷血中 G 濃度の上昇率は低下を来し、最高値 2 時間目において 11.28 ± 1.86 mg/dl より、 10.53 ± 1.15 mg/dl と低下し、6 時間値においても 8.27 ± 0.24 mg/dl より 6.88 ± 0.71 mg/dl と投与前値への接近を示した。尿中排泄量も正常値に近づいた。

これ対して肝障害が不変ないし増悪の傾向を辿つた 4 例については第 27 表の如く、血中濃度については何れも最高 2 時間値が 13.09 ± 4.87 mg/dl より 15.14 ± 1.43 mg/dl と上昇を来し、6 時間目においても連用後の濃度が上昇した。尿中排泄量も連用後に増加を示した。

負荷後 6 時間目の血中濃度と投与前濃度の比を比較すると、軽快例では治療開始前 $1.30 \sim 1.50$ 、連用後は $1.04 \sim 1.30$ であり、これに対して不変ないし増悪例においては治療開始前 $2.30 \sim 3.00$ 、連用後 $2.46 \sim 3.10$ を示し、かかる比率の高低により予後の判断が可能であることを確かめ得た。

5) 肝臓疾患以外の症例について経口負荷試験：つぎに参考までに肝障害の著明でない胆道疾患、胃腸疾患並びに腎疾患について上記 G 経口負荷により同様の実験を行なつた。



第 11 図 人 G (2 g) 静注負荷時血中 G 濃度並びに尿中排泄量 (総 G について)

第23表 人G(5g) 経口負荷時尿中G排泄量(遊離並びに抱合Gについて)

症 例	健 康 例				健 康 例				健 康 例			
	遊 離 G (mg)				抱 合 G (mg)				総 G (mg)			
	投 与 前	投 与 後	投 与 後	投 与 後	投 与 前	投 与 後	投 与 後	投 与 後	投 与 前	投 与 後	投 与 後	投 与 後
		6 時 間	6~24時間	24時間(計)		6 時 間	6~24時間	24時間(計)		6 時 間	6~24時間	24時間(計)
1	127.60	402.05	61.30	463.35	447.20	307.45	158.00	460.25	574.80	709.50	219.30	928.80
2	120.40	457.95	212.85	670.80	210.70	70.95	174.15	245.10	331.10	528.90	387.00	915.90
3	219.30	494.50	194.00	688.50	328.95	193.50	150.50	344.00	548.25	688.00	344.00	1,032.00
4	96.75	496.65	271.08	767.73	241.87	195.65	52.67	248.32	338.62	692.30	323.57	1,015.87
5	99.98	370.86	157.53	528.40	333.62	161.25	186.95	348.20	438.60	532.12	334.48	966.60
平 均	132.81 ±39.51	444.44 ±41.93	179.35 ±69.86	623.80 ±101.46	313.46 ±78.83	185.76 ±75.62	143.79 ±44.76	329.55 ±71.71	446.27 ±81.21	630.26 ±60.20	323.14 ±55.92	971.84 ±38.74

症 例	肝 障 碍 例				肝 障 碍 例				肝 障 碍 例			
	遊 離 G (mg)				抱 合 G (mg)				総 G (mg)			
	投 与 前	投 与 後	投 与 後	投 与 後	投 与 前	投 与 後	投 与 後	投 与 後	投 与 前	投 与 後	投 与 後	投 与 後
		6 時 間	6~24時間	24時間(計)		6 時 間	6~24時間	24時間(計)		6 時 間	6~24時間	24時間(計)
1	240.80	1,185.25	211.06	1,396.31	331.10	62.27	193.57	256.48	571.90	1,247.52	404.63	1,652.15
2	75.25	1,390.62	273.90	1,664.52	210.70	54.18	210.70	264.88	235.95	1,444.80	484.60	1,929.40
3	101.20	1,114.50	189.20	1,303.70	236.50	48.00	189.20	237.20	425.70	1,162.50	378.40	1,540.90
4	181.60	839.78	259.07	1,158.85	257.00	164.47	95.63	260.15	438.60	1,064.25	354.75	1,419.00
5	316.05	725.63	418.17	1,133.80	225.75	112.87	173.07	285.95	541.80	838.50	591.25	1,429.75
平 均	207.45 ±80.26	1,063.15 ±230.28	270.28 ±42.99	1,333.43 ±176.91	252.21 ±40.13	88.36 ±38.82	172.57 ±38.34	260.95 ±16.25	459.67 ±98.08	1,151.51 ±202.13	442.85 ±79.82	1,594.86 ±170.13

第24表 人G(2g) 静注負荷時血中G濃度(総Gについて)

症 例	健 康 例							症 例	診 断 名	障 碍 例						
	血 中 濃 度 (mg/dL)						6 時 間 値			血 中 濃 度 (mg/dL)						6 時 間 値
	投 与 前	投 与 後								投 与 前	投 与 後					
1 時 間		2 時 間	3 時 間	4 時 間	6 時 間	前 値	1 時 間	2 時 間	3 時 間		4 時 間	6 時 間	前 値			
1	2.25	17.20	9.89	6.03	2.88	2.59	1.15	1	肝硬変症	4.73	21.50	17.20	13.05	8.60	5.31	1.12
2	6.45	17.20	11.18	9.89	6.88	6.88	1.06	2	〃	6.48	16.77	12.90	10.75	7.89	6.81	1.05
3	4.22	24.51	14.19	9.30	7.31	4.73	1.12	3	〃	3.44	18.92	13.77	8.75	4.73	4.73	1.37
4	6.40	15.91	13.76	10.05	8.60	6.40	1.00	4	肝 臓 癌	6.60	15.05	12.04	10.18	7.64	7.03	1.06
5	4.75	19.78	10.75	7.80	5.16	4.75	1.00	5	〃	5.60	19.78	15.06	12.04	7.03	6.60	1.17
平 均	5.24 ±1.38	18.92 ±3.07	11.95 ±1.43	8.60 ±1.84	6.16 ±1.90	5.46 ±1.43	1.06 ±0.05	平 均		5.25 ±1.05	17.60 ±2.42	13.34 ±1.72	10.59 ±1.45	7.17 ±1.29	6.03 ±0.76	1.15 ±0.10

第 25 表 人 G (2g) 静注負荷時尿中 G 排泄量 (総 G について)

症 例	尿 中 排 泄 量 (mg)															
	投与前	投 与 後														
		1 時 間	2 時 間		3 時 間		4 時 間		5 時 間		6 時 間		8 時 間		24 時 間	
			1 ~ 2 時 間	計	2 ~ 3 時 間	計	3 ~ 4 時 間	計	4 ~ 5 時 間	計	5 ~ 6 時 間	計	6 ~ 8 時 間	計	8 ~ 24 時 間	計
1	560.40	624.54	317.19	931.37	129.00	1,070.75	109.65	1,180.32	97.88	1,278.26	74.82	1,353.08	138.46	1,491.54	326.75	1,782.29
2	387.00	903.00	544.00	1,447.00	134.37	1,581.37	112.85	1,694.22	42.14	1,716.36	24.08	1,740.44	36.56	1,780.00	207.62	1,909.62
3	483.00	731.00	219.30	950.30	180.60	1,130.90	129.00	1,259.90	118.10	1,378.00	60.20	1,438.20	30.62	1,518.82	330.88	1,848.70
4	482.40	754.65	656.82	1,411.47	193.50	1,504.97	103.20	1,608.17	72.24	1,680.41	46.53	1,726.44	46.44	1,773.48	225.70	1,999.18
5	473.00	538.06	290.25	828.37	184.88	1,013.19	146.75	1,159.22	103.20	1,263.12	113.52	1,376.64	63.85	1,430.09	360.98	1,791.48
平 均	477.16 ±27.80	710.25 ±111.87	419.11 ±145.84	1,129.36 ±206.21	164.47 ±21.50	1,293.83 ±183.39	120.29 ±14.51	1,414.12 ±178.33	80.17 ±25.32	1,494.36 ±151.08	62.60 ±29.81	1,556.99 ±129.12	73.18 ±33.63	1,630.17 ±116.63	280.18 ±51.12	1,910.35 ±87.35

症 例	診 断 名	尿 中 排 泄 量 (mg)															
		投与前	投 与 後														
			1 時 間	2 時 間		3 時 間		4 時 間		5 時 間		6 時 間		8 時 間		24 時 間	
				1 ~ 2 時 間	計	2 ~ 3 時 間	計	3 ~ 4 時 間	計	4 ~ 5 時 間	計	5 ~ 6 時 間	計	6 ~ 8 時 間	計	8 ~ 24 時 間	計
1	肝硬変症	537.50	407.96	313.90	721.80	258.00	979.80	290.25	1,270.75	127.92	1,398.67	51.00	1,449.67	61.27	1,510.94	483.65	1,949.59
2	"	367.65	572.92	397.00	969.97	188.12	1,153.09	112.75	1,270.84	84.24	1,355.08	85.67	1,440.75	43.00	1,483.75	425.75	1,908.50
3	"	688.00	623.60	361.00	984.30	248.50	1,233.30	215.00	1,438.30	78.12	1,516.42	66.22	1,572.64	74.42	1,647.06	284.99	1,932.05
4	肝臓癌	561.71	571.90	322.50	894.40	135.43	1,029.45	219.36	1,243.81	109.65	1,439.47	120.40	1,559.87	99.76	1,659.63	274.12	1,933.75
5	"	306.37	716.00	279.35	995.35	241.87	1,237.22	158.80	1,396.02	45.53	1,441.60	58.05	1,499.65	27.09	1,526.74	308.52	1,835.10
平均		492.13 ±127.21	578.48 ±88.73	333.75 ±89.21	917.22 ±91.25	214.33 ±40.85	1,131.60 ±84.53	199.63 ±59.11	1,331.26 ±63.16	105.51 ±27.45	1,436.74 ±53.79	70.86 ±23.13	1,509.60 ±43.96	61.10 ±24.22	1,563.70 ±55.29	346.40 ±54.84	1,925.10 ±47.11

第26表 人G長期連用前後の負荷実験(軽快群)

血 中 濃 度

症 例	診 断 名	前後別	血 中 濃 度 (mg/dl)					6時間値	肝 機 能 検 査						黄疸	腹水
			投 与 前	投 与 後					高田	Co-R	BSP	黄疸 指数	尿中 ubg.	尿中 Bil.		
				1 時 間	2 時 間	3 時 間	6 時 間									
1	肝 硬 変 症	連 用 前 連 用 後	6.88 5.80	11.60 9.89	15.05 10.75	8.60 9.89	8.31 6.88	1.29 1.29	8 8	R ₁₀ R ₀	15 5	16 16	++ +	++ +	++ ±	++ +
2	〃	連 用 前 連 用 後	6.48 5.59	10.75 8.60	9.89 13.83	10.75 10.75	8.68 6.02	1.30 1.06	7 4	R ₁₀ R ₅	20 5	40 16	++ ++	++ +	++ ±	++ +
3	〃	連 用 前 連 用 後	6.48 4.80	11.18 7.73	9.46 7.31	9.89 9.46	8.17 6.45	1.30 1.50	8 5	R ₁₀ R ₅	20 5	17 14	++ +	— —	— —	± —
4	〃	連 用 前 連 用 後	6.88 6.88	9.89 9.30	10.75 10.05	9.89 9.46	9.03 8.17	1.32 1.19	8 6	R ₁₀ R ₀	40 7	・ ・	++ +	++ —	++ —	— —
平 均		連 用 前 連 用 後	6.67 5.50	10.85 9.18	11.28 10.35	9.78 9.79	8.23 6.88	1.23 1.24								

尿 中 排 泄 量

症 例	前 後 別			尿 中 排 泄 量 (mg)													
				投与前	投 与 後												
					1 時 間	2 時 間		3 時 間		4 時 間		6 時 間		8 時 間		24 時 間	
						1 ~ 2 時 間	計	2 ~ 3 時 間	計	3 ~ 4 時 間	計	4 ~ 6 時 間	計	6 ~ 8 時 間	計	8 ~ 24 時 間	計
1	連 用 前 連 用 後	279.50 301.00	387.00	352.90	789.90	254.79	944.67	190.27	1,184.95	134.32	1,324.27	132.40	1,456.67	277.84	1,747.20		
			230.65	548.25	778.90	157.02	935.95	188.66	1,124.58	152.95	1,277.23	54.38	1,331.61	277.78	1,609.46		
2	連 用 前 連 用 後	430.00 367.75	159.10	408.50	517.60	213.62	731.22	101.50	832.72	100.35	933.07	74.49	1,007.56	420.98	1,428.54		
			116.10	215.00	311.10	101.58	432.68	112.62	545.30	131.61	676.91	136.75	813.66	378.40	1,192.06		
3	連 用 前 連 用 後	614.90 614.90	496.65	271.97	768.62	202.10	970.72	279.50	1,250.22	138.65	1,488.87	123.25	1,572.07	264.68	1,836.75		
			397.00	233.27	630.27	122.55	752.82	116.10	868.92	248.54	1,117.44	60.20	1,233.86	225.52	1,456.38		
4	連 用 前 連 用 後	319.27 360.20	263.37	322.50	585.87	270.90	756.77	122.55	879.32	177.20	1,076.32	55.90	1,132.22	375.28	1,508.67		
			315.00	241.87	556.87	177.34	734.24	129.00	863.24	72.24	935.48	72.04	995.62	240.80	1,236.42		
平 均	連 用 前 連 用 後	410.88 410.74	326.53	333.96	665.49	235.35	900.84	173.44	1,074.28	165.92	1,240.20	93.71	1,333.91	337.87	1,671.78		
			264.68	309.59	594.27	139.62	713.87	136.66	850.49	151.26	1,001.75	80.84	1,032.59	279.88	1,362.47		

第27表 人G長期連用前後の負荷実験(不変乃至増悪例)

血 中 濃 度																	
症 例	診 断 名	前後別	血 中 濃 度 (mg/dl)						6 時間値	肝 機 能 検 査						黄疸	腹水
			投 与 前	投 与 後				前 値		高田	Co-R	BSP (%)	黄疸 数指	尿中 ubg.	尿中 Bil.		
				1 時 間	2 時 間	3 時 間	6 時 間										
1	包 肝 虫 症	連 用 前 連 用 後	3.16 2.26	7.31 11.81	6.45 13.30	6.88 7.74	6.45 7.74	2.04 3.40	9 9	R _s R _s	・ ・	13.5 56	＋ ＋	± ++	－ ++	－ ＋	
2	肝 硬 変 症	連 用 前 連 用 後	2.15 4.30	6.88 10.75	11.61 17.61	10.52 15.03	6.35 12.90	3.03 3.03	4 7	R ₅ R ₁₀	15 40	61 13	＋ ＋	++ ＋	++ ＋	± ＋	
3	〃	連 用 前 連 用 後	9.64 7.74	19.34 14.19	21.07 14.19	19.35 17.20	17.20 14.02	1.75 1.81	8 9	R ₆ R ₉	20 30	・ 14	－ －	－ ±	－ －	＋ ＋	
4	肝 臓 癌	連 用 前 連 用 後	6.45 5.78	9.03 12.90	12.04 15.48	18.49 16.37	16.77 15.17	2.60 2.66	6 5	R ₄ R ₂	25 30	56 75	－ －	++ ++	++ ++	＋ ＋	
平 均		連 用 前 連 用 後	5.35 5.01	10.64 12.25	13.09 15.14	12.79 14.08	11.71 12.21	2.18 2.43									

尿 中 排 泄 量															
症 例	前 後 別	尿 中 排 泄 量 (mg)													
		投与前	投 与 後												
			1 時 間	2 時 間		3 時 間		4 時 間		6 時 間		8 時 間		24 時 間	
				1 ～ 2 時 間	計	2 ～ 3 時 間	計	3 ～ 4 時 間	計	4 ～ 6 時 間	計	6 ～ 8 時 間	計	8 ～ 24 時 間	計
1	連用前後	232.20 449.45	247.25 435.00	309.60 290.25	556.85 725.25	245.10 135.18	801.95 860.43	140.12 119.32	943.05 979.75	118.24 136.70	1,062.90 1,116.49	41.23 128.50	1,104.18 1,248.99	281.44 589.16	1,385.62 1,834.95
2	連用前後	129.00 265.38	195.43 339.60	307.50 356.90	503.40 696.50	232.50 295.62	735.90 992.12	107.50 172.00	843.40 1,164.12	167.31 165.55	1,012.71 1,329.67	133.13 123.20	1,145.84 1,432.87	338.62 516.00	1,484.46 1,948.88
3	連用前後	186.87 279.50	173.50 166.62	232.17 290.25	455.67 456.87	279.75 236.50	735.44 693.37	139.75 173.75	875.19 867.12	140.28 133.30	1,015.47 1,000.42	59.66 145.17	1,075.13 1,145.59	600.92 645.00	1,676.05 1,790.59
4	連用前後	567.60 406.60	406.35 166.70	184.90 309.60	591.25 476.30	232.20 141.90	823.45 618.20	147.81 215.00	971.26 833.20	106.10 236.50	1,077.47 1,069.90	116.10 107.00	1,133.87 1,176.70	603.07 526.75	1,786.64 1,703.45
平 均	連用前後	278.91 367.73	300.75 274.99	271.04 310.75	571.79 585.74	267.33 202.17	839.12 787.91	133.79 170.01	972.91 957.92	145.51 174.75	1,110.42 1,132.67	87.54 108.86	1,197.96 1,241.53	456.23 558.48	1,662.24 1,800.00

a) 胆道疾患例

肝障害を伴う胆嚢炎2例、胆石症3例においては第12図の如く、早朝血中濃度は平均 5.20 ± 0.75 mg/dl、24時間尿中排泄量は $348.50 \sim 543.96$ 、平均 459.89 ± 84.37 mgであり、健康例との差異は僅少である。G 5g経口負荷後の血中濃度の消長は2時間値が1時間値よりやや高く、平均 8.60 ± 1.12 mg/dl、6時間目においては平均 5.46 ± 0.85 mg/dlではば授与前値に復する。6時間値と前値の比は第9図の如く、 $1.00 \sim 1.15$ ではば正常域である。24時間尿中排泄量は $755.77 \sim 1,286.22$ 、平均 $1,018.34 \pm 204.87$ mgで、血中濃度の消長、尿中排泄量ともに健康例との間に大差を認め得ない。

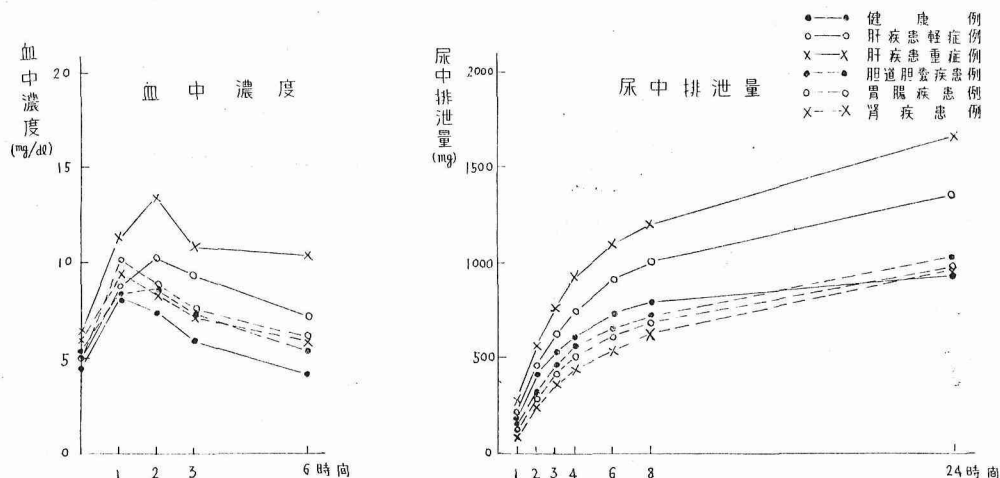
b) 胃腸疾患例

胃癌2例、胃潰瘍3例及び慢性腸炎1例については、授

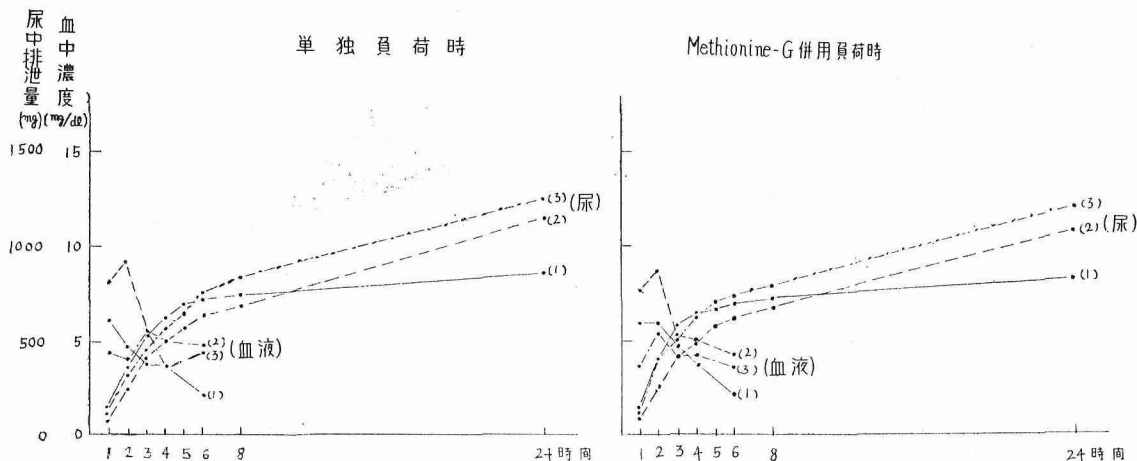
与前早朝時血中濃度は $4.30 \sim 7.74$ 、平均 5.20 ± 0.75 mg/dl、24時間尿中排泄量は $361.20 \sim 588.95$ 、平均 471.95 ± 84.34 mgで健康例との間に顕著な差異は認めない。G 5g負荷後においては1時間値が全例とも最高を示し、 $8.17 \sim 12.90$ 、平均 10.10 ± 1.77 mg/dlで、6時間値は $4.30 \sim 8.17$ 、平均 6.09 ± 1.34 mg/dlと殆んど授与前値に復した。6時間値に対する前値の比は第9図の如く、 $1.00 \sim 1.20$ で、この点も健康例との間に著明な差異は認められない。24時間尿中排泄量も平均 978.19 ± 109.64 mgで正常範囲である。

c) 腎疾患例

急性腎炎1例、慢性腎炎4例については、授与前早朝時血中濃度は $4.30 \sim 7.78$ 、平均 5.94 ± 1.29 mg/dl、24時間尿中排泄量は $310.04 \sim 481.60$ 、平均 394.59 ± 56.54 mgで、健康例との間に著差を認めない。また急性、慢性両者の間に



第12図 各種疾患におけるG (5g) 経口負荷時血中G濃度並びに尿中排泄量



第13図 人 Methionine-G 併用負荷時血中G濃度及び尿中排泄量

も認むべき差異はない。G 5g 経口負荷後の血中濃度は1時間値が最高を示し、7.31~11.61, 平均 9.37 ± 1.47 mg/dl で、6時間目には4.30~8.13, 平均 6.01 ± 1.41 mg/dl と殆んど前値に復した。6時間値に対する前値の比は第9図の如く、1.00~1.04 で健康例との間に差異を認めない。24時間尿中排泄量についても883.05~1,142.61, 平均 962.52 ± 96.86 mg で健康例と同様である。

6) Methionine 並びに G の併用経口投与実験: G 5g 並びに dL-Methionine 2g を同時に併用経口投与した際の血中 G 濃度及び尿中排泄量を G 単独負荷時と比較調査した。

G 並びに Methionine 併用負荷後の各例における血中 G 濃度及び尿中排泄量の推移は第13図の如く、G 単独投与時の場合との間に顕著な差異を認められなかつた。

7) G 並びに Menthol 併用負荷実験: つぎに G 5g 並びに M 0.3g を経口的に併用負荷し、その後の血中及び尿中遊離並びに抱合 G 量について比較調査した。

血中濃度については第14図の如く、遊離 G 濃度の消長については健康例、肝障害例ともに G 単独負荷時と同様の傾向を示し、健康例においては投与後1時間目に最高を示し、6時間目には平均 1.86 ± 0.57 mg/dl とほぼ投与前値に復する。また肝障害例においては遊離 G 濃度が高く、且つ最高濃度に達する時間が遅れて2時間目が最高で $6.02 \sim 7.74$, 平均 7.02 ± 0.58 mg/dl を示し、6時間目においても

3.87~6.88, 平均 4.73 ± 1.01 mg/dl と投与前値よりもかなり高い値を示す。両者間の1, 2及び6時間値の差は推計学的に有意である。つぎに G 及び M 併用負荷時の各時間の血中遊離 G 濃度と G 単独負荷時のそれとを比較するに、顕著な差異はみられなかつた。血中抱合 G 濃度については健康例1, 2及び6時間値はそれぞれ平均 4.58 ± 0.16 , 4.58 ± 0.68 及び 3.58 ± 0.16 mg/dl, 肝障害例においても1, 2及び6時間値はそれぞれ平均 3.72 ± 0.53 , 4.28 ± 0.34 及び 3.58 ± 0.16 mg/dl と2時間値が最高を示した。健康例、肝障害例別の各時間値の間には有意の差異を認めなかつた。G 単独投与時抱合 G 量と比較すると、併用負荷時の方が対照、肝障害例とも単独投与時よりも僅かに高い。

つぎにこの場合の尿中 G 排泄量については、遊離 G 量は肝障害例の方が対照よりも増加を示す。G 単独投与時との比較では健康例は併用時に明らかに減少するが、肝障害例はむしろ増加する。抱合 G 尿中排泄量については、健康例は肝障害例より増加している。時間的経過をみると、投与後6時間までについても、6~24時間においても、健康例は肝障害例に比して増加している。G 単独投与時抱合 G 排泄量と比較すると、健康例、肝障害例何れも併用負荷時に僅かに増加し、その増加率は健康例の方が肝障害例よりもやや大である。

総括並びに考按

1% NRCB 浮游液をそのまま使用して G の呈色反応を行ない、動物及び臨床実験上血中 G 濃度並びに尿中排泄量の測定が可能であることを見出した。

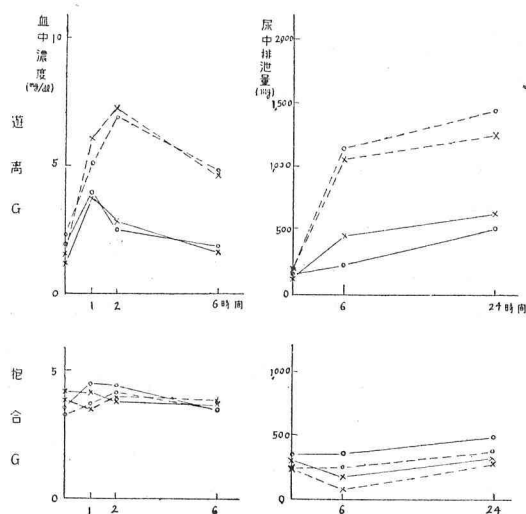
即ち Fishman¹⁹⁾ の NR 法、朝比奈^{25)~28)} をはじめ本邦諸家の発表になる NRRC 法のさいには、最大の欠点とされる試薬の易変性、終末呈色の不安定性が特に臨床応用の道を大きく阻んでいるが、この点を修正する目的から安定な NRCB 液を使用し、反応条件の検討及び従来諸家の方法との比較を行ない、感度上の問題も含めて一応上述の一方法を案出した。本法はさらに能勢²²⁾ のアルカリ処理法を応用することにより、総 G のみでなく遊離及び抱合型についても分離測定が可能であることを確かめた。

方法を要約すれば

血液についてはその2ccをAq.dest 14ccを加えよく混和溶液し、0.66 n-硫酸2cc, 10% タングステン酸ソーダ2ccを加えてよく混和し、10分間室温静置後濾過する。濾液3ccを用いて供する(尿はそのままAq.destで50~250倍に稀釈し、その3ccを使用する)。

得た資料3ccを共栓試験管にとり、1% NRCB 浮游液及び濃塩酸のおの2cc宛加え、密栓してよく混和する。

そのまま試験管を煮沸水浴中(80°C)で60分間加熱する。



第14図 人M-G併用経口負荷時
血中G濃度並びに尿中排泄量
(遊離並びに抱合Gについて)

註 × 単独負荷時
○ 及び併用負荷時
—— 健康例 —— 肝疾患例

ついで 5°C 以下の冷水中に移し、20 分間冷却する。

ここで 95% Alcohol 5 cc を加え、よく振盪し、煮沸により生じた沈澱物が再び溶解するまでよく混和する。

Toluene 8 cc を加えてよく振盪し、着色物を Toluene 層中に抽出する。

45 分間静置後 Toluene 部分を比色する。比色は分光光電比色計 (570 m μ) を用いる。

本法は要するに Fishman¹⁹⁾ 法の一変法と解されるべきもので、その呈色機構については Guerrero²⁰⁾ によれば Dinaphthylmethane 或いは Xanthene 誘導体としての発色が説明され、百瀬⁴⁰⁾ 等是不飽和の Lactone の色素が Methylether を与え結晶化するものと発表しているが、今日尙闡明にされたものとは云えない。しかし Fishman¹⁹⁾ がこの呈色物質の抽出に比較的恒常的な濃度を保ちうる Toluene によることを考案し、Dische¹⁷⁾ 等の Carbazole 法が Pentose と反応する非特異性を呈する点に鑑みて、今日では大分が NR ないし NRC 法を応用するに至つたものである。私はさらこの反応液が温度及び光線による不安定性を補う意味でむしろ浮游液の欠点はあつても、NRCB そのものの使用が充分臨床応用上に便することを見出した。

また抱合 G の分離測定法についても Quick²⁹⁾ 等の Ether 抽出法と能勢²²⁾ のアルカリ分解法を比較した結果、前者では抽出完了を判定する上に多少の困難が伴うところから、後者によつてこの目的を達することが適当と考えた。即ち血液は除蛋白濾液 3 cc をとり、3 n-NaOH 0.1 cc を加え、煮沸水浴中で 5 分間加温、後冷却し、上記測定法により測定する。

尿は 5 倍液 5 cc をとり、1 n-NaOH 1 cc, Aq. dest 4 cc を加え、煮沸水浴中 5 分間加温、冷却後 5~25 倍に稀釈し、その 3 cc を使用し、同様 NRCB 浮游液使用による測定法を実施した。

本法を動物実験及び臨床上に應用して以下の知見を得た。

家兎健康対照例の空腹時血中 G 濃度は、総 G として 11.69 ± 2.52 , 遊離型 4.22 ± 0.75 さらに抱合型は 7.47 ± 0.63 mg/dl を示し、かなりの個体差及び日時変動が認められるが、爾後の実験に支障となる程の変動ではない。

人健康対照例については大体 5.33 ± 1.00 , 遊離型 1.12 ± 0.57 , さらに抱合型は 4.21 ± 0.72 mg/dl であり、この場合にもかなりの個体差がみられる。

また前者の尿中排泄量は総 G として 161.47 ± 15.03 , 遊離型 29.87 ± 6.22 , 抱合型 131.60 ± 17.69 mg であり、後者のそれぞれは 446.27 ± 81.22 , 132.81 ± 39.51 , 313.46 ± 78.83 mg である。

これを諸家の報告に徴すると家兎についての報告は殆んど見当たらないが、人体に関しては測定法を異にする都度多少の相違があるが Ratish & Bullock⁴²⁾, Fishman¹⁹⁾, Dische^{30), 31)} 等の血中濃度は平均 4~9 mg/dl の範囲に入るものである。また尿についても諸家の報告は 230~612 mg で、その範囲内を示す。

これらの点からみても、前述諸反応条件の比較成績からみても本法の應用価値は充分と考える。

肝障害度との関係については、実験的には軽度障害時には血中総 G は対照よりやや増加するが、高度の障害にさいしてはむしろ減少し、これは尿中排泄量についても平行する。

しかし臨床上には軽度肝障害ではわづかに対照より増加の傾向を示し、比較的重症例でもさらに増量を認めた。

文献上肝機能との関係に触れたものはかなり多いが、それらの成績は著差なしとする Fishman¹⁹⁾ 等、上昇を報告する河田²⁸⁾, 或いは障害高度の時は減少するとの報告があり、私の成績で動物実験及び臨床成績の不一致をみたことは、その肝障害度、肝外要約を含めて考えるならば、むしろ当然と考えねばなるまい。

これを遊離及び抱合 G 別にみると、家兎では肝障害軽度の時は抱合 G の増加が血中に一時みられるが、全般的には忽ちむしろ減少に傾き、尿中でも総体的に減少をみる。これに反し遊離 G はやや増加を認める。高度障害時には何れも減少を来す。

臨床知見は恰もこの前者に相当し、抱合 G の減少と遊離 G の増加が血液及び尿中に認められる。

このことは軽度肝障害時抱合機能の減退によつて営まれるものと考える。

つぎに G を経口投与したさいのこれらの消長をみると、動物及び臨床実験両者を通じ明らかに肝障害時血中 G 濃度は対照よりも高く、且つその点に達する時間が遅れる。その場合勿論遊離型 G が支配的に高値を示し、抱合能の減退を指向するものの如くであるが、負荷 G が抱合 G を形成するためには G により抱合されるべき Aglucone の存在が必要とされ、俄かに論斷することは早計であろうが、それに合致するかの如く重症群程この傾向は著明である。またこの関係は尿中総 G 及び遊離 G の増加として認められ、私の実験範囲では Fishman¹⁹⁾, Suedhof²⁴⁾, 井上³⁰⁾, Schwellung²⁶⁾ 等の成績との間に垂離を認めない。

本研究成績よりみて、私は G 負荷法により肝機能検査法としての応用が可能であることを発見した。即ち早朝空腹時に G 5 g を内服せしめ、その 6 時間目と投与前の血中 G 濃度 (総 G として) を測定して、両者比をとる時は、健康対照例は殆んど 1.0 前後であるが (即ち 6 時間目までに

負荷 G は排泄されつくす), 肝障害例は 1.0 以上の高い値 (即ち 6 時間目になほ排泄しきらない) を示す。この関係は第 9 図の如く, 臨床経過と全く平行した成績を示した。特に長期間 G 連用例の場合その経過の途中においてこの現象を以つて他の 2, 3 の機能検査に先んじて予後を確かめることが出来たことは注目すべきであろう。

負荷 G は Aglucone の存在下では抱合作用に関与するものと考えられる。即ち家兎の G 及び M の単独負荷並びに G-M の併用実験により, それぞれの体内 G 消長を比較する時 G-M 併用負荷時の血中 G 濃度, 尿中排泄量が僅かならその抱合型について増加を示す。

さらにこのことは肝障害群よりも対照群で歴然と認められることは, 肝機能が抱合機能に主役を演ずるとの一つの証明ともみられよう。文獻的には Fishman³⁷⁾, Embden⁴³⁾ 等の見解に一致するが, 私の今回の条件下ではなほ統計吟味上有意とは云えず, 臨床実験でも矛盾するところはないが完全にこれを支持するほどの成績を得なかつたので, 今後の追求に俟たねばならないと考えている。

本法は静脈内投与法によつては目的を達し得ない。

この点は経口的に門脈系より肝に入る過程が重視されるべきことは自明のことでもあるが一応実験上さらにこれを確かめることが出来た。Huerthle⁴⁴⁾ は注射された G の 90% は利用されることなく排泄されるというが, この点に一致するともいえる。

なほ胃腸疾患について吸収機能上に何らかの差異がありはせぬかと見たが著変なく, 排泄上腎疾患を対象にしたか, この場合にも健康対照例と同じ成績を得た。

また Methionine の併用も何ら影響するところのないことを確かめた。

人について Menthol-G の併用実験を行ない抱合作用との関係をみたが, 量的関係もあるか勿論有意とはいえないが, 動物実験上の成績とほぼ平行する結果を得た。

これらの補足実験は勿論その時間的, 量的条件等の上でなほ検討する余地を残すし, また代謝過程には Fishman³⁷⁾ のいう如く, 酵素活性の関与が密接不離の関係にあるとすれば, 今後この方向の臨尿的な追求の余地もあり, 今後の究明により解決されなければならない点と考えている。

私の実験は臨床応用上比較的簡易な NRCB 使用法を案出し, これを動物及び臨床実験上に応用し, 負荷 G の運命を中心にした 2, 3 の基礎的検討を経, さらに一つの肝機能診断法としての G 負荷法を提唱したものである。

結 論

1) NRCB 浮游液を直接使用して血中並びに尿中 G 測定を行なう方法について基礎的検討を行ない, ほぼ満足す

べき測定法を定めた。

2) 本法を動物実験に応用し, 成熟家兎の Chloroform 肝障害の過程における血中 G 濃度の消長は, 一時的に増加を示して後次第に減少する。この一時上昇は抱合 G の増加によるが, 減少時にも抱合 G の変化が主で, 遊離 G には差異の無いことを認めた。尿中排泄量も減少するが, 特に抱合 G が減少し, 遊離 G は一時むしろ増加する。しかし高度肝障害時には何れも減少した。

臨床的に同様の観察を驗みるに肝障害例では血液, 尿何れも抱合 G の減少と遊離 G の軽度増加がみられ, 総 G としては僅かに対照値を上まわる傾向を示したが, 推計学的には有意差とはいえない。要するにこれら体内 G は肝機能との関係が密接で, その障害の程度により消長は不定である。

3) G を経口的に負荷すると, 肝障害例は明らかに血中濃度が対照例に比して高く, 且つ投与後最高値に達するまでの時間が遅れ, また負荷前値に復するまでの時間が延長する。尿中排泄量もこれに伴なつて増加する。この差は主として遊離 G 量の差に基づくものであつて, 血中抱合 G 量については肝障害, 対照間に差異はない。尿中排泄量も明らかに肝障害例が減少を示す。

4) M 及び M-G 負荷実験の結果, 負荷 G は Aglucone 存在下では抱合作用に関与し, この場合肝機能状態の影響をうけるものと考ええる。

5) 人についても動物実験と同様の成果を得たが, 特に G を早朝空腹時に 5 g 経口投与し, 6 時間目の血中 G 濃度を測定して, 投与前値に比較する時, 前値より大きい濃度を示す場合は肝機能障害と判定しうる。その比率の大小により機能変化の程度を判断し, 従つてまた疾病の予後の判定にも資しうる。

6) 長期 G 連用肝疾患々々の経過を前項の方法で観察し, 予後の良否を決定出来た。

なお他の 2, 3 の機能検査所見を平行調査し本法がかなり鋭敏であることを認めた。

7) 負荷 G の消長に関連し, なお 2, 3 の補足実験を試み, 静脈内投与法によつては明瞭な G 代謝過程への関与を推察し難く, 肝以外の疾患でも健康対照例と同様の経過を認めた。

なお肝障害例で Methionine 併用を行つたが, G 消長の上での著差をみなかつた。

(昭和 32. 2. 19 受付)

文 献

- 1) Luik, K. P.: J. Biol. Chem. **100**, 397 (1933).
- 2) Angell, S. & Resch, C. E.: Bioch. J. **29**, 397 (1935).
- 3) 田辺: J. Bioch. **27** (1938).

- 4) Tolleus, B. u. Lefevre, K. U.: Ber. dtsh. Chem. Ges. **40**, 5913 (1907).
- 5) 町田: パルプ紙工業 **5**, 406 (昭 26).
- 6) 町田: 化学の領域 **5**, 392 (昭 28).
- 7) Bestrand, G.: Bull. soc. chem. **35**, 1285 (1906).
- 8) 正宗: 日生化会報 **7** (昭 7).
- 9) 荒木: 日化誌 **13**, 477 (昭 17).
- 10) Myer, P. B.: Del. Agr. Exp. sta. Bull. **187**, 15 (1934).
- 11) 三宅: 熱帯農業 **9**, 153 (昭 12).
- 12) 三宅: 熱帯農業 **9**, 94 (昭 14).
- 13) Kengou, W.: J. Am. Chem. Soc. **96**, 347 (1947).
- 14) Tollens, C.: Z. physiol. Chem. **61**, 95 (1908).
- 15) Perive, F. & Tollens, B.: Ber. dtsh. Chem. Ges. Bd. **41**, 1783 (1908).
- 16) 縮方: 薬誌 **50**, 1063 (昭 6).
- 17) 縮方: 薬誌 **49**, 533 (昭 6).
- 18) Florkin, M.: C. r. Soc. biol. **129**, 916 (1937).
- 19) Fishman, W. H.: J. Clin. Invest. **30**, 685 (1951).
- 20) Dische, Z.: J. Biol. Chem. **167**, 189 (1937).
- 21) Dische, Z.: J. Biol. Chem. **183**, 489 (1950).
- 22) 能勢: 日薬理誌 **49**, 186 (昭 28).
- 23) Südhof, H.: Z. physiolog. Chem. **296**, 267 (1954).
- 24) Südhof, H.: Dtsch. Arch. Klin. Med. **201**, 89 (1954).
- 25) 朝比奈: 薬誌 **48**, 484 (昭 8).
- 26) 太田: 中外医薬 (特報) **36** (昭 30).
- 27) 山岡: 日内誌 **35**, 38 (昭 25).
- 28) 河田: 中外医薬 **8**, 3 (昭 30).
- 29) Quick, A. J.: J. Biol. Chem. **80**, 535 (1928).
- 30) 井上: 日内誌 **44**, 254 (昭 30).
- 31) 岩波: 中外医薬 (増刊) **5** (昭 29).
- 32) 岩波: 日児誌 **58**, 675 (昭 29).
- 33) Nasarijang, B. A.: Z. exper. Med. **80** (1932).
- 34) Sauer, J.: Klin. Wschr. **1930**, 2351 (1930).
- 35) Geller, W.: Schwhiz. med. Wschr. **1952**, 599 (1952).
- 36) Schwelleng. G.: Klin. Wschr. **1952**, 64 (1952).
- 37) Fishman, W. H.: J. Biol. Chem. **136**, 299 (1946).
- 38) 河田: 最新医学 **11**, 1631 (昭 31).
- 39) Guerrero, A. H.: Nature **161**, 930 (1948).
- 40) 百瀬: グルクロン酸研究会 (昭 31 年 5 月東京).
- 41) 野副: 日化誌 **57**, 813 (1936).
- 42) Ratish, H. D. & Bulowa, J. G. M.: Arch. Biochem. **2**, 381 (1943).
- 43) Embden, G.: Hofmeister Beitr. **2**, 591 (1902).
- 44) Hürthle, R.: Biochem. Z. **181**, 105 (1927).